

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**CISTATINA C COMO PREDICTOR DE DAÑO RENAL, EN  
PACIENTES CON VASCULITIS POR IgA  
(PÚRPURA DE HENOCCH SCHÖNLEIN)**

**TESIS**

que para obtener el título de  
**REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A**

Dra. Brenda Gabriela Manzur Iñiguez

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. José Alberto Tlacuilo Parra

**Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018.**



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.



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COMUNALIDAD DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
J.V.A.E. PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE-  
GUADALAJARA JALISCO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN  
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD

2018 - 1302-005

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval  
de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

BRENDA GABRIELA MANZUR INIGUEZ

CISTATINA C COMO PREDICTOR DE DAÑO RENAL, EN PACIENTES CON  
VASCULITIS POR IgA  
(PÚRPURA DE HENOCCH-SCHÖNLEIN)

DIRECTOR DE TESIS  
DR. JOSE ALBERTO TLACUILD PARRA

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEON

Guadalupe, Jalisco, México, 31 de Diciembre de 2018

# **CISTATINA C COMO PREDICTOR DE DAÑO RENAL, EN PACIENTES CON VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE HENoch SCHÖNLEIN)**

## **IDENTIFICACIÓN DE AUTORES:**

### **TESISTA**

#### **Dra. Brenda Gabriela Manzur Iñiguez**

Médico Residente de Reumatología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735. Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 8713312390. Correo electrónico: [brenda\\_manzur16@hotmail.com](mailto:brenda_manzur16@hotmail.com)

### **DIRECTOR DE TESIS**

#### **Dr. José Alberto Tlacuilo Parra**

Internista - Reumatólogo. Investigador Titular "A" IMSS, Investigador Nacional, SNI. Jefe, División de Investigación en Salud. UMAE HP CMNO. Teléfono: 3668-3030 ext. 32699. Correo electrónico: [jose.tlacuilo@imss.gob.mx](mailto:jose.tlacuilo@imss.gob.mx)

### **INVESTIGADOR ASOCIADO**

#### **Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez**

Pediatra - Internista y Reumatóloga Pediatra. Profesor Titular, Reumatología Pediátrica. UMAE HP CMNO. Teléfono: 3334085882. Correo electrónico: [araceliarellanov@gmail.com](mailto:araceliarellanov@gmail.com)

# Contenido

<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	9
<b>Vasculitis por IgA</b> .....	9
Incidencia en México.....	9
Fisiopatología .....	12
Cuadro clínico .....	14
Diagnóstico.....	16
Tratamiento .....	18
Alteraciones cutáneas.....	19
Alteración articular.....	19
Tracto gastrointestinal.....	20
<b>Nefritis secundaria a Púrpura de Henoch Shonlein</b> .....	21
Fisiopatología de la NPHS .....	21
Sintomatología y formas de presentación .....	22
Pruebas de laboratorio y exploraciones complementarias .....	24
Biopsia renal.....	24
Anatomía patológica .....	24
Evolución y factores pronósticos.....	27
Tratamiento .....	29
Seguimiento.....	33
<b>Uso de Cistatina C como marcador de daño renal</b> .....	34
Características de la Cistatina C.....	35
Factores que afectan a la concentración sérica de Cistatina C.....	37
Consideraciones analíticas .....	38
Utilidad clínica de la Cistatina C.....	40
<b>Antecedentes de Cistatina C en púrpura de Henoch - Schönlein</b> .....	45
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	46
Magnitud .....	46
Trascendencia.....	46
Factibilidad.....	47
Vulnerabilidad .....	47
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	48

<b>HIPOTESIS</b> .....	49
<b>OBJETIVOS</b> .....	50
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	51
Diseño del estudio.....	51
Lugar. ....	51
Periodo de tiempo. ....	51
Universo.....	51
Tamaño de Muestra.....	51
Tipo de Muestreo.....	51
Criterios de inclusión.....	51
Criterios de exclusión. ....	52
Criterios de eliminación. ....	52
<b>VARIABLES</b> .....	53
OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES .....	53
VARIABLES INDEPENDIENTES.....	53
VARIABLES DEPENDIENTES .....	53
VARIABLES INTERVINIENTES .....	54
<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b> .....	55
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	58
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	59
Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. ....	59
<b>RECURSOS Y FINANCIAMIENTO</b> .....	62
Recursos físicos .....	62
Recursos humanos .....	63
<b>RESULTADOS</b> .....	64
<b>DISCUSIÓN</b> .....	70
<b>CONCLUSIONES</b> .....	72
<b>Bibliografía</b> .....	74
<b>ANEXOS</b> .....	76
Anexo 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	76
Anexo 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS.....	78

## **RESUMEN**

### **CISTATINA C COMO PREDICTOR DE DAÑO RENAL, EN PACIENTES CON VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE HENOCH SCHÖNLEIN)**

**Introducción:** La vasculitis IgA (IgAV) es frecuente en Pediatría, involucra piel, intestino y glomérulo. La mayoría presenta formas leves, pero pueden desarrollar síndrome nefrótico o deterioro de función renal. **Objetivo:** Determinar utilidad de Cistatina C como predictor temprano de daño renal. **Material y métodos:** Cohorte prospectiva, se midió Creatinina y Cistatina C basal y a 4 semanas, se calculó Tasa de Filtración Glomerular (TFG). **Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes con edad media de 7 años (rango 4 a 15 años), sexo femenino 9 pacientes (69%) y masculino 4 (31%). Los síntomas por orden de frecuencia fueron púrpura (100%), artritis (72%), dolor abdominal (62%), alteraciones renales (31%) y orquitis (8%). La alteración renal más reportada fue hematuria microscópica en 75% al inicio y 31 % en la segunda revisión. El 25% de los pacientes, de los cuáles 57 % se clasificó como significativa, ningún paciente presentó proteinuria en rango nefrótico. Los resultados de Creatinina basal fueron  $0.37 \pm 0.07$  vs.  $0.39 \pm 0.07$  a las 4 semanas ( $p = 0.22$ ). Los resultados de Cistatina C basal fueron  $0.95 \pm 0.18$  vs.  $0.93 \pm 0.15$  a las 4 semanas ( $p = 0.75$ ). Ningún paciente mostró elevación de Creatinina o Cistatina C. La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) basal calculada en base a Creatinina fue de  $144 \pm 27$  (clasificándose en hiperfiltración 62% de los pacientes) vs. a las 4 semanas de  $135 \pm 24$  (persistiendo con hiperfiltración 31%) ( $p = 0.22$ ). Mientras que la TFG basal calculada en base a Cistatina C fue de  $76 \pm 17$  (clasificándose como enfermedad renal leve 84% y enfermedad renal moderada 8% de los pacientes) vs. a las 4 semanas de  $77 \pm 12$  (sin cambios enfermedad renal leve y moderada) ( $p = 0.58$ ). Se utilizó esteroide en 76% de los pacientes con un promedio de  $11 \pm 10$  días. **Conclusión.** Se observaron formas auto-limitadas sin desarrollar daño renal, no hubo diferencia entre Cistatina basal y a las 4 semanas, existe diferencia en la TFG calculada en base a Creatinina y Cistatina C. **Palabras clave:** Vasculitis por IgA. Púrpura de Henoch Shönlein. Nefritis por Púrpura de Henoch Shönlein.

## **ABREVIATURAS**

IgAV: Vasculitis por IgA.

PHS: Púrpura de Henoch-Schönlein.

NPHS: Nefritis por Púrpura de Henoch-Schönlein.

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo.

PRINTO: Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica.

PRoS: Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica.

IgA: Inmunoglobulina A.

IgM: Inmunoglobulina M.

IgG: Inmunoglobulina G.

IL-1: Interleucina 1.

IL-6: Interleucina 6.

IL-8: Interleucina 8.

TGF- $\beta$ - Factor de crecimiento transformante beta.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

FG: Filtrado glomerular.

ERT: Enfermedad Renal Terminal.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

ISKDC: Estudio Internacional de la Enfermedad Renal en Niños.

KDIGO: Enfermedad Renal: Mejorando de los Resultados Globales.

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

ARA II: Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II.

PETIA: Inmunoensayo Turbidimétrico Mejorado con Partículas.

PENIA: Inmunoensayo Nefelométrico Mejorado con Partículas.

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas.

PCR: Proteína C Reactiva.

NGAL: Lipocalina Asociada a Gelatinasa de Neutrófilos.

DHL: deshidrogeasa láctica.

FA: Fosfatasa alcalina.

EGO: examen general de orina.

TA: tensión arterial.

IMC: Índice de Masa Corporal.

## MARCO TEÓRICO

### Vasculitis por IgA

La vasculitis por IgA (IgAV), anteriormente conocida como Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) fue descrita por primera vez hace más de 200 años.<sup>1</sup> En 1802 William Heberden publicó el caso de un niño de cinco años de edad con edema, artralgias, hematuria, dolor abdominal acompañado de melena y pápulas en miembros inferiores. En 1837, Johann Schönlein describe la asociación de artralgia y púrpura, su discípulo Eduard Henoch fue quien reconoció el compromiso intestinal y posteriormente el renal como parte de este síndrome. A partir de ahí toma el nombre de Púrpura de Schönlein-Henoch.<sup>2</sup> Desde entonces, miles de artículos sobre IgAV (PHS) han sido publicados. La púrpura cutánea suele aparecer en las piernas y nalgas, pero también se puede observar en los brazos, cara y el tronco. Generalmente, el pronóstico de la IgAV (PHS) en niños es favorable, pero hay complicaciones graves, una de las cuales es la afectación renal. Hasta el 50% de los pacientes pediátricos desarrollan nefritis dentro de las primeras 4 a 6 semanas. La mayoría de los pacientes con nefritis por PHS (NPHS) tienen una forma leve de la enfermedad, presentando sólo hematuria y/o proteinuria de bajo grado y tienen una buena posibilidad de recuperación. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan síndrome nefrótico o deterioro de la función renal.<sup>1</sup>

### Incidencia en México

La IgAV (PHS) es la vasculitis más frecuente en Pediatría, con una incidencia anual en México de aproximadamente 13 - 22 casos por cada 100 000 niños. Involucra comúnmente los pequeños vasos en piel, intestino y glomérulo, asociado con púrpura, cólico, hematuria, artralgias o artritis.<sup>3</sup> Tiene un predominio masculino (proporción 1.5:1 respectivamente), afecta típicamente a niños de edades comprendidas entre 3 a 8 años.<sup>4</sup> Generalmente su incidencia disminuye con la

edad. Si bien se desconoce la causa, se sabe que la inmunoglobulina A (IgA) juega un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad; existe elevación en la concentración sérica de IgA en 50-70% de los pacientes con IgAV (PHS), principalmente en el inicio de la enfermedad y a expensas de la subclase IgA1. La incidencia es mayor en otoño e invierno. Se ha asociado a infecciones virales o bacterianas, así como a diversos fármacos y toxinas.<sup>3</sup>

Sin embargo, estas cifras pueden ser sobrestimadas, ya que se basaron en los criterios del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de vasculitis<sup>3</sup>. El diagnóstico de IgAV (PHS) requirió la presencia de dos o más de los siguientes criterios: edad  $\leq$  20 años al inicio de la enfermedad; púrpura palpable; dolor abdominal agudo y resultado de biopsia que muestren depósitos de IgA en la pared de arteriolas o vénulas. Estos criterios corren el riesgo de confusión con diversas formas de vasculitis por hipersensibilidad y pueden dar como resultado un sobre diagnóstico de IgAV (PHS) en niños.<sup>5</sup>

**Tabla 1. Criterios ACR 1990 para la clasificación de Púrpura de Henoch Schönlein**

Criterio	Definición
<b>1. Púrpura palpable</b>	Lesiones “palpables” en piel hemorrágicas no asociadas a trombocitopenia.
<b>2. Edad menor a 20 años</b>	Pacientes con edad igual o menor a 20 años al momento de la presentación de la sintomatología.
<b>3. Angina abdominal</b>	Dolor abdominal difuso, que empeora con los alimentos, o diagnóstico de isquemia abdominal que usualmente incluye diarrea hemorrágica.
<b>4. Biopsia con granulocitos en la pared</b>	Cambios histológicos que muestran granulocitos en la pared de vénulas y arteriolas.

Para propósitos de clasificación de PHS el paciente debe cumplir con al menos 2 de los 4 criterios, lo que brinda una sensibilidad de 87.1% y una especificidad de 87.7% (adaptado de Arthritis and Rheumatism, Vol. 33, No. 8 August 1990)

En 1994, la IgAV (PHS) fue definida por el Consenso de Chapel Hill sobre la Nomenclatura de Vasculitis Sistémica como "una vasculitis con depósitos inmunes dominantes de IgA, que afecta a pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas) típicamente involucrando piel, intestino y glomérulos; asociada con artralgias o artritis".<sup>6</sup> La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS) publicaron criterios modificados en 2006: púrpura palpable (criterio obligatorio) en presencia de al menos uno de los siguientes: dolor abdominal difuso; biopsia que muestre depósito predominante de IgA; artritis o artralgia aguda en cualquier articulación y afectación renal (cualquier hematuria y / o proteinuria).<sup>7</sup>

**Tabla 2. Criterios de Clasificación para Púrpura de Schönlein-Henoch. Grupo EULAR/PReS 2006**

***Púrpura palpable (criterio necesario) junto a la presencia de al menos uno de los siguientes cuatro signos:***

Dolor abdominal difuso

Biopsia que muestre depósito predominante de IgA.

Artritis\* o artralgia

Afectación renal (hematuria y/o proteinuria)

\*Aguda; cualquier articulación

(Adaptado de Ann Rheum Dis 2006; 65(7): 936-941)

Después de una validación estadística formal de estos criterios, realizada por la Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica (PRINTO) y por la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PReS), el Consenso de Ankara de 2008 actualizó la clasificación PReS de 2006 agregando que se requiere estrictamente biopsia en la que se demuestren depósitos de IgA en los pacientes que tienen una distribución atípica de la púrpura.<sup>8</sup> La presencia de dos o más criterios tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 87%.<sup>9</sup>

**Tabla 3. Criterios finales de clasificación para Vasculitis por IgA (EULAR/PRINTO/PRES) consenso Ankara 2008.**

<b>Púrpura palpable (criterio obligatorio) predominante en extremidades inferiores, NO debida a trombocitopenia, y al menos 1 de los siguientes 4 criterios:</b>	
<b>1. Dolor abdominal</b>	Dolor abdominal cólico difuso de inicio agudo reportado por anamnesis y exploración física. Puede acompañarse de invaginación y/o sangrado gastrointestinal.
<b>2. Histopatología</b>	Típicamente vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA.
<b>3. Artritis o artralgia</b>	Artritis de inicio agudo definida como tumefacción articular o dolor articular con limitación de la movilidad y/o artralgia de inicio agudo definida como dolor articular sin tumefacción ni limitación de la movilidad.
<b>4. Afectación renal</b>	Proteinuria >0,3 g/24 horas o cociente albúmina/creatinina en orina >30 mmol/mg en muestra de orina matutina. Hematuria o cilindros de hematíes: >5 hematíes/campo de gran aumento o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento o ≥2+ en tira reactiva.
<b>En caso de púrpura con distribución atípica se requiere la demostración de depósito de IgA en una biopsia.</b>	
<b>Esta nueva clasificación proporciona una sensibilidad del 100% y una especificidad de 87% (adaptado de Ann Rheum Dis 2010; 69: 798–806).</b>	

## Fisiopatología

Aunque se sabe que IgAV (PHS) es una vasculitis leucocitoclástica, sus mecanismos patogénicos aún no están completamente identificados. Los investigadores han encontrado elevación en los niveles séricos de IgA, inmunocomplejos circulantes que contienen IgA y factores reumatoides asociados a IgA en pacientes con IgAV (PHS). Por lo tanto se cree que la IgAV (PHS) es una enfermedad mediada por complejos inmunes.<sup>1</sup>

En los pacientes con IgAV (PHS), los complejos de IgA se depositan en los pequeños vasos generando la clínica característica, petequias y púrpura palpable. Cuando estos complejos autoinmunes se depositan en los pequeños vasos de la

pared intestinal, desencadenan hemorragias que pueden ir de leve a severa. Si esto mismo ocurre en los vasos del mesangio renal puede producir glomerulonefritis.<sup>2</sup>

La exposición a un antígeno, generalmente secundario a infección, medicamentos u otros factores ambientales puede desencadenar la formación de anticuerpos e inmunocomplejos. De los gérmenes, el estreptococo del grupo A se ha encontrado en más del 30% de los niños con nefritis secundaria a IgAV (PHS); los títulos de anticuerpos antiestreptolisina O tienen más probabilidades de ser positivos en pacientes con IgAV (PHS) y nefritis.<sup>2</sup>

Recientemente, se encontró un receptor de plasmina asociado a la nefritis (NAPIr) al que se le uniría un antígeno de estreptococo, ubicado en el mesangio glomerular de los niños con nefritis por IgAV (PHS). Estos datos sugieren la participación del agente infeccioso en la iniciación y/o evolución del cuadro. Otros agentes infecciosos desencadenantes son: Parvovirus B19, *Bartonella henselae*, *Helicobacter pylori*, *Parainfluenza*, *Coxsackie*, Adenovirus, Hepatitis A y B, Micoplasmas, Virus de Epstein-Barr, Varicela, *Campylobacter*.<sup>2</sup>

Los complejos de IgA formados se depositan en la piel, intestino y glomérulos, provocando una respuesta inflamatoria localizada. La vasculitis leucocitoclástica se desarrollará posteriormente, con la necrosis de los vasos de calibre pequeño. Normalmente la IgA se encuentra en suero y secreciones mucosas, tiene dos isotipos: IgA1 e IgA2. En la mucosa la IgA es IgA2 con un 60% en forma polimérica, mientras que en suero es IgA1 y el 90% monomérica.<sup>10</sup>

En la IgAV (PHS) los complejos se forman con IgA1 poliméricos. Una forma anormal de la IgA1 conocida como Gal-d IgA1 (refiriéndose a una deficiencia de Galactosa en la región bisagra de IgA1) ha sido identificada frecuentemente en la nefritis por IgAV (PHS) en comparación con los pacientes sin nefritis.<sup>10</sup>

En cuanto al mecanismo fisiopatológico, Yao-Hsu Yang y cols del National Taiwan University Hospital, proponen cuatro hipótesis que pueden ser desencadenadas por infecciones. En primer lugar, la hipótesis del mimetismo molecular, es decir,

los microbios pueden compartir epítomos con los de los pequeños vasos sanguíneos de los humanos. Al invadir estos patógenos el cuerpo humano se desencadenaría, a raíz de una reacción cruzada, una respuesta inflamatoria humoral y celular en los pequeños vasos. En segundo lugar, la hipótesis de activación "bystander", donde los patógenos al generar inflamación inespecífica y daño celular, pondrían al descubierto antígenos que habitualmente no están expuestos al sistema inmunológico. Tercero, se postula la hipótesis de autoalteración, donde los agentes infecciosos interactúan con las proteínas de los vasos, generando nuevos antígenos que activarían la reacción inflamatoria. Por último, la cuarta hipótesis es la que postula la presencia de superantígenos, donde algunas bacterias y virus se transforman en superantígenos, sin la necesidad de procesamiento y presentación por células presentadoras, interactuando directamente con las células T.<sup>11</sup>

Para aquellos individuos con un perfil genético específico, la introducción de microbios a través de la mucosa de las vías respiratorias, puede activar un subgrupo de células T que a través de las células presentadoras de antígeno, tomarían los microorganismos y/o sus antígenos y migrarían al tejido linfóide localizado en el que presentan epítomos de células T CD4+. Desde allí un subconjunto de TGF- $\beta$  (secretado por las células T CD4+) estimula la proliferación de las células TH3, las que posteriormente activan las células B. Las células B activadas reconocen el antígeno e inducen la diferenciación a células productoras de IgA, aumentando los niveles de IgA sérica. Algunos anticuerpos circulantes IgA presentan reacción cruzada con las células endoteliales y dañan las células mediante la activación de la vía alterna del complemento; también pueden estimular directamente las células endoteliales para producir IL-8, que recluta y activa los neutrófilos para causar aún más daño en las células endoteliales, a través de metabolitos directos como el oxígeno reactivo y proteasas de gránulos.<sup>11</sup>

## Cuadro clínico

La púrpura cutánea es el elemento principal en el diagnóstico de IgAV (PHS). La erupción característica consiste en lesiones palpables purpúricas de 2-10 mm de

diámetro. Las petequias son puntiformes y las equimosis coalescentes pueden estar dispersas entre estas lesiones. La púrpura se concentra en las nalgas y extremidades inferiores, pero no se limita a esas áreas.<sup>4</sup>

La artritis es la segunda característica más común de la IgAV (PHS), que ocurre en aproximadamente el 75% de los pacientes y con mayor frecuencia afecta las rodillas y los tobillos. Las articulaciones de las extremidades superiores están involucradas en unos pocos pacientes. La artritis es típicamente dolorosa y a menudo imposibilita la marcha. Es importante recordar que la artritis puede preceder la aparición de la púrpura hasta por una semana en el 15-25% de los pacientes.<sup>4</sup>

La afectación gastrointestinal ocurre en el 50-75% de los pacientes. El dolor abdominal, el vómito y el sangrado gastrointestinal son las características dominantes. El sangrado gastrointestinal suele ser oculto, pero el 30% de los pacientes tienen heces sanguinolentas o melanóticas. Se ha notificado intususcepción en 1-5% de los pacientes. La intususcepción asociada con IgAV (PHS) son ileo-ileales en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, la ecografía abdominal o la tomografía computarizada son las modalidades diagnósticas preferidas si se sospecha de intususcepción. Los signos y síntomas gastrointestinales pueden preceder el inicio de la púrpura hasta 2 semanas en el 10-20% de los pacientes. Los síntomas gastrointestinales antes del inicio de la erupción pueden simular varias enfermedades inflamatorias o quirúrgicas del intestino. El diagnóstico correcto se hace evidente con la aparición de la erupción típica.<sup>4</sup>

La afectación renal ocurre en el 40-50% de los pacientes. Hematuria microscópica es el hallazgo más frecuente, y el 25% de los pacientes también presentan hematuria grave. La proteinuria acompaña a la hematuria en el 60% de los pacientes, pero la proteinuria sola, es rara vez una característica de la nefritis por PHS.<sup>4</sup>

A diferencia de la artritis y la afectación gastrointestinal, la nefritis rara vez precede al inicio de la púrpura. De hecho, la aparición de la nefritis puede ser retrasada

durante semanas o meses después de la aparición de otros síntomas. Alrededor del 75-90% de los pacientes con nefritis desarrollan anomalías urinarias dentro de las 4 semanas, y virtualmente todos los pacientes manifiestan anomalías urinarias dentro de los 3 meses posteriores a la aparición de otros síntomas. El análisis de orina debe hacerse cada semana mientras la enfermedad esté activa, luego cada mes durante 3 meses a partir de entonces. Si todos los análisis son normales, es poco probable que ocurra nefritis. Si en cualquier momento hay evidencia de nefritis, es necesario un seguimiento a largo plazo del análisis de orina, la excreción de proteínas, la función renal y la presión sanguínea hasta que se resuelvan las anomalías urinarias. La orquitis ocurre en el 10-20% de los niños con IgAV (PHS), y puede imitar la torsión testicular.<sup>4</sup>

**Tabla 4. Principales manifestaciones clínicas de la IgAV (PHS).**

	<b>Proporción de pacientes</b>
<b>Púrpura</b>	100%
<b>Artritis</b>	75%
<b>Dolor abdominal</b>	65%
Hemorragia gastrointestinal	30%
Sangre oculta en heces	20%
Hemorragia macroscópica	10%
<b>Nefritis</b>	40%
Hematuria microscópica	40%
Hematuria macroscópica	10%
Proteinuria	25%
Síndrome nefrótico	5%
Enfermedad Renal Terminal	1%
<b>Recurrencia de los síntomas</b>	30%

Principales manifestaciones clínicas de la PHS (adaptado de The Lancet Vol 369 March 24, 2007).

## Diagnóstico

Como se mencionó anteriormente, en 2008, la Liga Europea contra el Reumatismo y la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica publicaron una nueva clasificación de la vasculitis infantil, que reemplazó a la Clasificación de la IgAV

(PHS) establecida en el 2006.<sup>12</sup> El diagnóstico es clínico y debe sospecharse en aquellos pacientes que presentan la tríada clásica: púrpura palpable no trombocitopénica, dolor abdominal y artritis.<sup>4</sup>

**Principales manifestaciones clínicas de la IgAV (PHS) (adaptado de The Lancet Vol 369 March 24, 2007).**

<b>Neurológicos</b>
Obnubilación
Convulsiones
Paresia
Corea
Ataxia
Neuropatía de pares craneales o periféricos
<b>Gastrointestinales</b>
Invaginación
Enteropatía perdedora de proteínas
Pancreatitis
Colecistitis
Perforación intestinal
Obstrucción intestinal
<b>Otras</b>
Orquitis
Miositis
Carditis
Hemorragia pulmonar
Uveítis anterior

**Complicaciones poco frecuentes de la PHS (tomado de The Lancet Vol 369 March 24, 2007)**

La biopsia de piel es útil para descartar otros diagnósticos. En la IgAV (PHS) es útil para mostrar la característica vasculitis leucocitoclástica y los depósitos de IgA. En el riñón, los hallazgos histológicos son similares a los de la nefropatía por IgA. Principalmente, hay proliferación mesangial con hiper celularidad. Puede haber necrosis focal y colapso capilar segmental. La formación de semilunas representa un daño inflamatorio más significativo.<sup>12</sup>

Los estudios de laboratorio complementan la clínica y permiten evaluar riesgo de complicaciones y seguimiento. Los estudios básicos incluyen: hemograma completo con recuento de plaquetas, pruebas de función renal, análisis de orina, coagulograma y cuantificación de los niveles de IgA, acompañados de exudado de fauces o cuantificación de antiestreptolisina-O, sangre oculta en materia fecal y biopsia de piel.<sup>2</sup>

Los estudios de imagen no se realizan de forma rutinaria en la evaluación de la IgAV (PHS). Cuando el compromiso intestinal es severo, tal vez pueda ser necesario recurrir a la arteriografía o la endoscopia para evaluación del cuadro. Ante los cuadros de dolor abdominal importante puede requerirse una ecografía abdominal o una tomografía computarizada y si se piensa en un cuadro de invaginación intestinal, puede utilizarse el enema de bario.<sup>2</sup>



**Imagen 1. Púrpura palpable en vasculitis por IgA (© 1998-2017 Mayo Foundation for Medical Education and Research)**

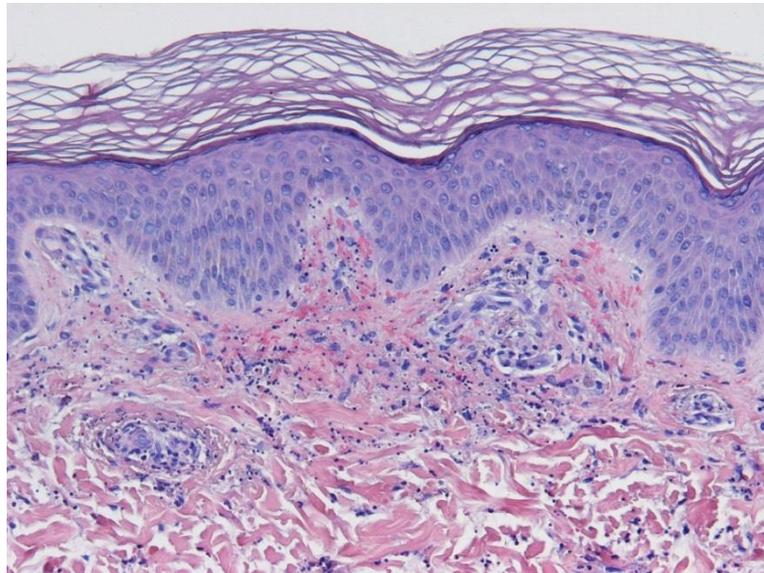
## Tratamiento

El curso natural de la enfermedad suele ser de resolución completa, a menudo sin necesidad de intervención terapéutica. Los pacientes frecuentemente requieren la

admisión al hospital, particularmente para el control de los síntomas. Algunas de las posibles intervenciones terapéuticas se muestran a continuación.<sup>12</sup>

### Alteraciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas vasculíticas rara vez necesitan terapia, pero sobre todo con lesiones ampollosas, hay informes sobre el uso exitoso de esteroides, también se han utilizado agentes ahorradores de esteroides como dapsona o colchicina.<sup>12</sup>



**Imagen 2. Vasculitis leucocitoclástica en paciente con PHS (tomado de Actas Dermosifiliogr 2012; 103: 179-91 - Vol. 103 Núm.3).**

### Alteración articular

La artropatía a veces debilitante a menudo se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) normalmente con resolución rápida. Sin embargo, en un ensayo controlado aleatorizado de 171 pacientes asignados al azar a recibir prednisolona oral (1 mg/kg/día durante 1 a 2 semanas, con reducción gradual durante las 2 semanas siguientes) o placebo, la prednisolona oral redujo la gravedad de los síntomas de las articulaciones y mostró tendencia a duración más

corta del dolor (reducida en 1.3 días). No se ha determinado el uso de AINE y el impacto en la enfermedad renal en IgAV (PHS).<sup>12</sup>

### Tracto gastrointestinal

La terapia con corticosteroides se ha empleado durante mucho tiempo en la IgAV (PHS) en su fase aguda para aliviar los síntomas gastrointestinales, pero hasta hace poco no se habían realizado ensayos controlados aleatorizados para determinar la eficacia. Estudios retrospectivos han sugerido que puede haber un beneficio con dosis bajas de esteroides orales. En el estudio de Rosenblum, los pacientes tratados con esteroides parecían tener una resolución más rápida del dolor abdominal pero en 72 h, no hubo diferencias entre los grupos. Sin embargo, en el estudio de Ronkainen et al., 171 niños con IgAV (PHS) fueron asignados al azar y recibieron placebo o prednisolona (dosis de 1 mg/kg/día por 1 a 2 semanas con disminución gradual en la semana posterior) el grupo de esteroides describió significativamente menos dolor en un diario de síntomas y tuvo una duración más corta de estos síntomas en 1.2 días, lo que también fue significativo.<sup>12</sup>

Pueden ser necesarios líquidos intravenosos en casos de dolor intenso o vómitos. En casos extremos, puede ser necesaria una dieta elemental o nutrición parenteral. La presencia de dolor gastrointestinal grave o hemorragia significativa (ya sea como hematemesis, melena o heces frescas sanguinolentas) justificaría un cuidadoso seguimiento clínico del estado hemodinámico y la consideración de la endoscopia después de la discusión con un gastroenterólogo. En la enfermedad vascular severa del tracto gastrointestinal, existen casos de uso exitoso de infusiones de inmunoglobulina, metilprednisolona intravenosa y micofenolato.<sup>12</sup>

La evidencia actual no apoya el tratamiento universal de IgAV (PHS) con corticosteroides, ya que no parecen prevenir el inicio de la enfermedad renal o complicaciones abdominales, ni alteran las tasas de recurrencia. Sin embargo, los corticosteroides parecen tener un papel en el manejo sintomático de IgAV (PHS), específicamente en el tratamiento de dolor abdominal, artralgia y púrpura. Si se

utiliza prednisona, las dosis de 1 a 2 mg/kg diarios administrados durante 1 a 2 semanas (seguido de un período de descenso adecuado) parecen ser efectivas, pero se requieren más investigaciones para determinar la dosis óptima.<sup>9</sup>

Por ser la nefritis la complicación más importante de la IgAV (PHS) y el objetivo de este estudio hablaremos de ella con más detenimiento.

## **Nefritis secundaria a Púrpura de Henoch Shonlein**

Aunque las complicaciones de las lesiones en otros órganos distintos del riñón (pulmón, intestino, cerebro y testículos) son a veces graves, el pronóstico de la IgAV (PHS) depende principalmente del componente renal de la enfermedad. Además, durante décadas la NPHS y la nefropatía por IgA primaria se han considerado enfermedades relacionadas debido a sus características histológicas renales similares y anomalías de IgA. En una serie de seguimiento de 20 años de un centro de tercer nivel, la NPHS condujo a enfermedad renal crónica en el 20% de los niños. La NPHS es una causa infrecuente de enfermedad renal terminal (ERT) en adultos, pero en series históricas de niños con nefritis por IgAV, la incidencia de ERC puede llegar al 5%. Gracias a las mejoras en el cuidado y los resultados a corto plazo de estos niños, sólo unos pocos requieren diálisis en la actualidad, aunque si los resultados a largo plazo de los pacientes con PHS han mejorado sustancialmente, aún no está claro.<sup>5</sup>

### **Fisiopatología de la NPHS**

Se ha informado que todos los pacientes con IgAV poseen una pequeña cantidad de IgA1 que circula en forma de inmunocomplejos, pero sólo aquellos con NPHS tienen en circulación complejos inmunes IgG1-IgG.<sup>1</sup>

La molécula de IgA1 tiene una región de bisagra que contiene hasta seis cadenas de glicanos que consisten en N-acetilgalactosamina, usualmente con una

galactosa unida a  $\beta$ 1. En los pacientes con NPHS, la actividad de  $\beta$ 1,3-galactosiltransferasa en células B periféricas esta reducida, dando lugar a una falta de  $\beta$ 1,3-galactosil transferasa, con residuos en la región bisagra de IgA1. Estas moléculas de IgA1 glucosiladas aberrantemente forman inmunocomplejos con anticuerpos IgG específicos para la IgA1 deficiente de galactosa, inhibiendo la unión de las moléculas de IgA a receptores hepáticos y evitando su internalización y degradación por células hepáticas. Este proceso da lugar a una gran cantidad de inmunocomplejos de IgA en circulación.<sup>1</sup>

Los complejos pueden depositarse en mesangio renal y activar el sistema del complemento por la vía alternativa o lectina, que desempeña un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad. Los depósitos glomerulares de C3 se observan en la gran mayoría de los pacientes con NPHS. Aunque no se ha demostrado relación entre los niveles séricos de C3 y C4 y la presencia de nefritis, la activación *in situ* del sistema del complemento es probablemente un evento importante en la fisiopatología de las lesiones glomerulares.<sup>5</sup> Después de depositarse los inmunocomplejos activan a las células del mesangio. Esto da lugar a la proliferación de células tales como macrófagos y linfocitos, la producción de citocinas inflamatorias y profibrogénicas que juegan un papel fundamental en la proliferación celular, expansión matricial y reclutamiento de células inflamatorias.<sup>1</sup>

## Sintomatología y formas de presentación

En aproximadamente el 80% de los casos la afectación renal aparece durante las primeras 4 semanas, presentándose generalmente en el primer brote de la enfermedad, aunque puede aparecer en brotes posteriores. La forma de presentación de los pacientes afectados de NPHS varía:<sup>13</sup>

1. Hematuria microscópica/macrosfópica aislada o asociada a diversos grados de proteinuria (para fines del estudio se considera hematuria >5 eritrocitos/campo).

2. Proteinuria no nefrótica/nefrótica (proteinuria significativa no nefrótica 5-39 mg/m<sup>2</sup>/hr y proteinuria en rango nefrótico > 40 mg/m<sup>2</sup>/hr).
3. Síndrome nefrótico (proteinuria >40 mg/m<sup>2</sup>/hr, hipoalbuminemia <2.5 g/dL edema y dislipidemia).
4. Síndrome nefrítico (hematuria, hipertensión arterial, edema, oliguria y grados variables de proteinuria).
5. Síndrome nefrítico/nefrótico.

Los criterios de EULAR/PRINTO/PReS en el consenso de Ankara 2008 considera para fines de clasificación del daño renal, la proteinuria >0,3 g/24 horas o cociente albúmina/creatinina en orina >30 mmol/mg en muestra de orina matutina, hematuria o cilindros de hematíes >5 hematíes/campo de gran aumento o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento o ≥2+ en la tira reactiva.<sup>8</sup> Se tomaran también éstos puntos a consideración para la correcta clasificación del paciente.

La frecuencia de afectación renal en IgAV (PHS) es variable. En una encuesta de población de los Países Bajos, que incluyó a 232 pacientes de 0 a 18 años (media de 6 años) con IgAV (PHS), el 60% de los participantes eran varones y el 29% presentaron síntomas renales en el primer mes de evolución (aunque la mayoría de estos pacientes sólo presentaban signos renales leves, como hematuria y/o proteinuria mínima). Se detectó proteinuria >1 g/L en el 3% de los pacientes, síndrome nefrótico en 2%, hipertensión en 3% e insuficiencia renal en 1%. Estas cifras son consistentes con la experiencia contemporánea de los nefrólogos y las grandes series publicadas, debido al rango extremadamente amplio de presentación de alteración renal, si no existen criterios estrictos el porcentaje puede variar del 20-100%, además se ha descrito que hasta el 97% de los pacientes con NPHS desarrollaron síntomas renales en los 6 meses posteriores a la presentación y 20% desarrollaron signos clínicos de insuficiencia renal después de 1 año, con un aumento continuo de la frecuencia.<sup>5</sup>

Esta proporción es mucho mayor en pacientes de centros médicos terciarios; Hasta 20-30% de estos pacientes tienen ERC o ERT 20 años después del

diagnóstico de PHS. Como era de esperar, los pacientes con síntomas iniciales graves corren mayor riesgo de ERC que aquellos con síntomas leves.<sup>5</sup>

## Pruebas de laboratorio y exploraciones complementarias

La IgA está elevada entre el 8-16% de los pacientes y preferentemente en los brotes sin ser específico. El C3 es normal y nos sirve para diferenciarla de la glomerulonefritis aguda postinfecciosa. Es aconsejable medir los valores séricos de urea/creatinina para valorar la función renal. En el contexto de proteinuria nefrótica se solicitarán valores de proteínas totales y albúmina en plasma, así como cifras de colesterol y triglicéridos. La ecografía renal es inespecífica y puede ser normal o mostrar riñones hiperecogénicos.<sup>13</sup>

## Biopsia renal

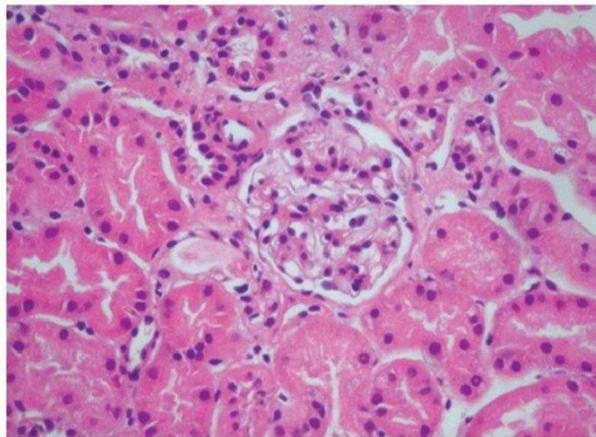
Una de las dificultades que enfrenta el clínico para tomar una decisión sobre el tratamiento de un niño con NPHS es determinar la gravedad de la afectación renal a partir de las características clínicas y decidir cuándo se debe someter al paciente a biopsia renal. Las indicaciones para realizar la biopsia renal en estos pacientes incluyen las siguientes situaciones:<sup>12</sup>

1. Insuficiencia renal aguda / síndrome nefrítico en la presentación.
2. Síndrome nefrítico con función renal normal que persiste a las 4 semanas.
3. Proteinuria en rango nefrótico (proporción de proteína/creatinina en orina > 250 mg/mmol) a las 4-6 semanas (si no mejora espontáneamente).
4. Proporción de proteína/creatinina >100 mg/mmol durante más de 3 meses, considerar la biopsia, especialmente si el diagnóstico no es claro.

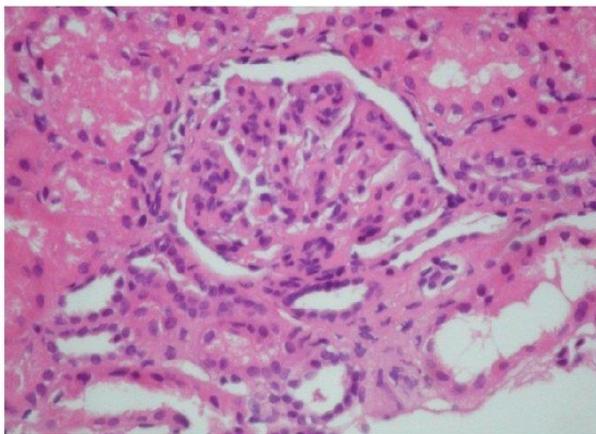
## Anatomía patológica

*Microscopia óptica.* Existe presencia de lesión mesangial con diferentes grados de hiper celularidad variando desde proliferación mesangial aislada a una glomerulonefritis con presencia grave de semilunas y es indistinguible de la encontrada en la nefropatía por IgA. Desde el punto de vista tubulointersticial se

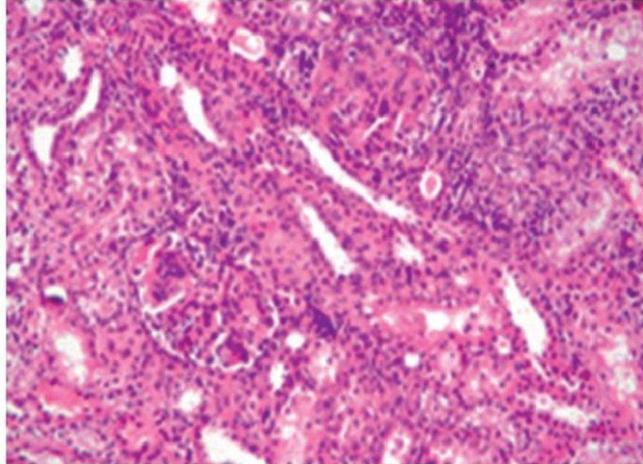
puede apreciar atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltración celular por células mononucleadas. En los vasos puede aparecer hialinosis arteriolar y en los casos más evolucionados, esclerosis de la pared vascular.<sup>13</sup> El estudio internacional de la enfermedad renal en niños (ISKDC) clasifica la NPHS de la siguiente manera: grado I: anomalías glomerulares mínimas; grado II: proliferación mesangial sin semilunas, ni lesiones esclerosantes; grado III: proliferación mesangial focal segmentaria (IIIa) o difusa (IIIb) con <50% de semilunas o lesiones esclerosantes; grado IV: proliferación mesangial con 50-75% de semilunas o lesiones esclerosantes; grado V: proliferación mesangial con >75% de semilunas o lesiones esclerosantes; y grado VI: lesiones tipo membranoproliferativas.<sup>1</sup>



**Imagen 3. Glomérulos con discreto aumento de la matriz mesangial y leve infiltración tubular (clase II)  
(tomado de An Pediatr Contin. 2012; 10: 121-6 - Vol. 10 Núm.3)**



**Imagen 4. Algunos glomérulos con aumento de celularidad (menos del 50%), principalmente mesangial con obliteración de las luces capilares (clase III) (tomado de An Pediatr Contin. 2012; 10: 121-6 - Vol. 10 Núm.3).**



**Imagen 5. Afectación difusa con hipercelularidad en más del 50% de los glomérulos. Se acompaña de alteraciones tubulointersticiales (clase IV) (tomado de An Pediatr Contin. 2012; 10: 121-6 - Vol. 10 Núm.3).**

Las primeras fases clínicas agudas de la nefritis por PHS se caracterizan por una hipercelularidad mesangial y endocapilar, a menudo con necrosis fibrinoide y pequeñas crestas celulares, mientras que las etapas avanzadas presentan una esclerosis segmentaria desordenada, en su mayoría coincidente con crecientes fibrosos. La presencia de medias lunas es una característica histológica prominente de la NPHS, y también se ha considerado una característica fundamental para la clasificación de patología ISKDC debido a su importancia pronóstica.<sup>5</sup>

*Inmunofluorescencia.* Es característica la presencia de depósitos mesangiales de IgA a lo largo de todo el ovillo glomerular, coexistiendo en un 70-85% de los casos con depósitos de C3. En un 40% de los casos se pueden encontrar depósitos de IgG e IgM.<sup>13</sup>

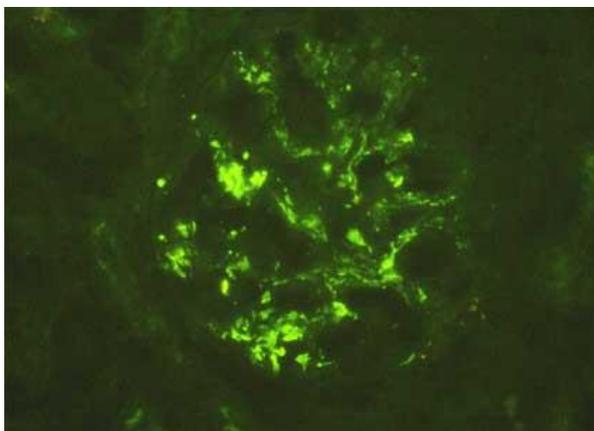


Imagen 6. Depósitos inmunes de IgA (Inmunofluorescencia con anticuerpos anti-IgA marcados con fluoresceína, X400) (tomado de An Pediatr Contin. 2012; 10: 121-6 - Vol. 10 Núm.3).

El hallazgo inmunohistoquímico más característico consiste en depósitos glomerulares predominantes de IgA, representados mayoritariamente por la subclase IgA1. El patrón típico de inmunofluorescencia es la tinción mesangial granular difusa con tinción capilar asociada en pacientes con proliferación endocapilar.<sup>5</sup>

*Microscopia electrónica.* Hiperplasia de células mesangiales y aumento de la matriz mesangial con material denso granular localizado en el espacio mesangial y subendotelial. El estudio con técnicas inmunoelectrónicas confirma que los depósitos densos son las inmunoglobulinas y el complemento detectados en la inmunofluorescencia.<sup>13</sup>

### Evolución y factores pronósticos

Una dificultad importante en la identificación de factores pronósticos en la NPHS reside en el hecho de que la enfermedad renal crónica puede desarrollarse hasta 20 años después del inicio de la enfermedad, incluso después de la resolución aparentemente completa de los síntomas. La posibilidad de progresión clínicamente silenciosa hacia ERC fue inicialmente planteada en 1992.<sup>5</sup> El riesgo de afectación renal a largo plazo es bajo (1.6%) en pacientes en los cuales se detecta únicamente hematuria o proteinuria aislada, pero es mucho mayor (19.5%)

en los que la primera manifestación es un síndrome nefrítico o síndrome nefrótico. El riesgo de progresión a enfermedad renal crónica es mayor en los que se manifiesta como síndrome nefrítico/nefrótico (45-50%), seguido por aquellos en los que se inicia como síndrome nefrótico (40%), síndrome nefrítico (15%), hematuria y/o proteinuria no nefrótica (5-15%) y hematuria microscópica con proteinuria mínima (<5%).<sup>5</sup> Desde el punto de vista anatomopatológico, varios estudios han demostrado un peor pronóstico cuando la histopatología muestra la presencia de semilunas en más de 50% de los glomérulos, esclerosis glomerular o fibrosis intersticial. Se acepta, de forma general, que, a corto plazo, la evolución de la enfermedad renal secundaria a IgAV (PSH) es favorable en la gran mayoría de los pacientes con total desaparición de las manifestaciones renales de forma espontánea en alrededor del 90% de los pacientes en el seguimiento a los 18 meses. Por otra parte, no se ha observado relación entre la gravedad de la afectación de los órganos extrarrenales y la gravedad de la lesión renal.<sup>14</sup> La revisión de la literatura médica ha demostrado la presencia de los siguientes factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal progresiva:<sup>13</sup>

- Hipertensión arterial inicial.
- Insuficiencia renal en el momento del diagnóstico.
- Proteinuria >1 g de forma persistente.
- Presencia de esclerosis glomerular, semilunas y afectación tubulointersticial (lesiones histológicas clase IV y V) en la biopsia renal.

Sin embargo, algunos pacientes (raros) que presentan síntomas iniciales leves también desarrollan ERC a veces después de repetidos episodios de hematuria macroscópica. Incluso los pacientes sin anomalías urinarias pueden presentar más tarde hipertensión y enfermedad renal terminal.<sup>5</sup>

La imprevisibilidad del pronóstico de nefritis probablemente resulta de las diversas vías patogénicas implicadas y la respuesta al tratamiento. La NPHS es típicamente una enfermedad aguda, pero incluso lesiones glomerulares

inflamatorias severas pueden resolverse completamente en pacientes que reciben un tratamiento adecuado temprano o cuando el evento causal ha sido de corta duración.<sup>14</sup> Por el contrario, cuando la causa de las lesiones activas persiste o cuando se retrasa el tratamiento adecuado, el proceso fibrótico conduce a un daño crónico. La reducción de los glomérulos funcionales puede ser insuficiente para inducir proteinuria sustancial o deteriorar la función de filtración en el corto plazo, un cuadro clínico que inicialmente puede confundirse con aparente cicatrización podría dar lugar a hiperfiltración y progresión incesante a la ERC.<sup>5</sup>

## Tratamiento

La nefritis por PHS en los niños se consideró inicialmente una enfermedad bastante benigna para la cual sólo era necesario un tratamiento de apoyo, ya que los niños afectados en su mayoría se sometieron a una recuperación espontánea. Sin embargo, después de la publicación de estudios de seguimiento a largo plazo que demostraban desarrollo de ERC en esta población, llevó a la revisión de las guías de tratamiento.<sup>5</sup>

A partir de las similitudes entre la NPHS y la nefritis primaria por IgA, las guías para Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Globales o KDIGO incluyen indicaciones similares para las dos enfermedades cuando sus características clínicas son similares. Sin embargo, estas directrices entran en conflicto con los protocolos clínicos generalmente utilizados, que incluyen el uso de pulsos de metilprednisolona, otros fármacos inmunosupresores y plasmaferesis en pacientes con un umbral más bajo de riesgo de ERC a largo plazo. Además, aunque estas dos enfermedades pueden presentar similitudes clínicas e histológicas, la NPHS difiere de la nefropatía por IgA en la fisiopatología, la predictibilidad de su pronóstico y los efectos que el retraso en el tratamiento puede tener sobre los resultados a largo plazo de los pacientes. Por ejemplo, en pacientes con síndrome nefrótico y enfermedad de grado III de ISKDC que tienen lesiones inflamatorias extensas, las guías de KDIGO recomiendan el uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), y sólo sugieren añadir prednisona oral si no se produce una mejoría. Sin embargo, es improbable que el tratamiento

con inhibidores de la ECA mejore los cambios inflamatorios glomerulares agudos en estos pacientes y un retraso de 3-6 meses antes de la iniciación de un posible tratamiento eficaz podría no impedir el desarrollo de los cambios escleróticos.<sup>5</sup>

EL tratamiento de la NPSH debe iniciarse inmediatamente en pacientes con:<sup>13</sup>

- Presencia de síndrome nefrótico.
- Presencia de síndrome nefrítico.
- Presencia de síndrome nefrítico-nefrótico.

En cualquier caso numerosos estudios recomiendan la práctica de una biopsia renal antes de empezar el tratamiento ya que la gravedad de las lesiones histológicas en este momento es el mejor indicador pronóstico e influye en la elección del tratamiento.<sup>13</sup>

Una pregunta fundamental es si el tratamiento profiláctico con prednisona prescrita en el momento del diagnóstico de la IgAV (PHS) en ausencia de nefropatía sería útil para evitar su aparición posterior. Varios estudios controlados y aleatorizados (hasta 6 con un total de 852 pacientes) no aportan datos que señalen que el uso profiláctico de prednisona durante 2-4 semanas evite la aparición posterior de daño renal (recomendación de grado A). Teniendo en cuenta que la gran mayoría de los pacientes tienen afectación renal leve y que no presentan ninguno de los supuestos descritos anteriormente requieren sólo tratamiento de soporte con:<sup>13</sup>

- Reposo.
- Hidratación.
- Analgesia.

La enfermedad renal modera-severa se podría definir como la que se manifiesta mediante la presencia de un síndrome nefrítico o síndrome nefrótico o proteinuria persistente no nefrótica con una función renal normal y con presencia de menos de un 50% de semilunas o de lesiones esclerosantes en la biopsia renal. Se han

publicado múltiples ensayos terapéuticos que han mostrado éxitos aislados para revertir la lesión renal. La mayoría de estos ensayos son derivados de grupos heterogéneos de pacientes con diversos grados de intensidad de la enfermedad. La mayoría de los estudios tienen pocos pacientes, por lo que los datos obtenidos son insuficientes para aconsejar el uso de un tratamiento específico (recomendación de grado D). A partir de aquí se han usado las siguientes combinaciones terapéuticas:<sup>13</sup>

— Prednisona: 1 mg/kg/día/4 semanas máxima dosis de 60 mg/día, seguidos de un esquema de descenso.

— Ciclofosfamida: 2.5 mg/kg/día/10 semanas.

— Prednisona-ciclofosfamida.

— Mofetilmicofenolato: 600 mg/m<sup>2</sup>/12 h.

— Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): por ejemplo, Enalapril 0.3 mg/kg/día y/o Losartán 0.5 mg/kg/día.

Para el tratamiento de la nefritis secundaria a púrpura de Schönlein-Henoch rápidamente progresiva, al igual que en la NPSH moderada, la mayoría de estudios concernientes al tratamiento de la NPSH rápidamente progresiva o asociada a más de 50% de semilunas (clase IV) no aportan datos suficientes para poder recomendar ningún tratamiento específico. La mayoría de los informes en la literatura son series de casos o estudios retrospectivos que involucran un pequeño número de pacientes. En una revisión de la literatura por Zaffanello y Fanos,<sup>15</sup> se evaluó el nivel de evidencia derivado de dichos estudios. Se incluyeron informes de tratamiento con prednisolona, metilprednisolona, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, warfarina y plasmaferesis. Los autores concluyeron que no había suficiente evidencia para establecer guías de práctica clínica firmes para el manejo de NPHS rápidamente progresiva.

En la revisión realizada por Edström y cols, (estudio unicéntrico y retrospectivo) en el tratamiento de la nefropatía severa secundaria a IgAV y la nefropatía por IgA

demostró que el tratamiento con diferentes combinaciones de esteroides, ciclofosfamida, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina produjo un buen resultado en el 54% (pacientes con estadio III).<sup>16</sup> A partir de aquí existen estudios que recomiendan el uso de los siguientes fármacos o pautas combinadas de tratamientos:<sup>15</sup>

- Bolos de metilprednisolona: 1 mg/kg/24 h/3 días (dosis máxima 1 gr).
- Prednisona oral.
- Ciclofosfamida.
- Prednisona-ciclofosfamida.
- Plasmaféresis sola (7-10 sesiones) o asociada a tratamiento inmunosupresor.

Se ha demostrado que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina disminuye eficazmente la proteinuria y disminuye la progresión de la insuficiencia renal en la nefropatía por IgA. Dadas las similitudes en la patología entre las dos condiciones, la inhibición de la ECA debe considerarse en el manejo de la proteinuria persistente y se considera como una terapia de primera línea para la hipertensión secundaria a IgAV. No se ha probado ningún efecto protector a largo plazo y se requieren estudios de seguimiento.<sup>16</sup>

Algunas terapias adyuvantes tales como inmunoglobulina, anticoagulantes, fármacos antiplaquetarios y vitaminas también se han usado en combinación con inmunosupresores. Debido a que los episodios agudos de HSPN son a menudo desencadenados por una infección del tracto respiratorio superior, la amigdalectomía ha mostrado ser una terapia eficaz y útil para algunos niños con NPHS severa porque se piensa que la amigdalectomía puede quitar la fuente de la infección bacteriana crónica.<sup>1</sup>

La repetición de la biopsia renal es obligatoria para los individuos con agravación de los síntomas o la falta de mejoría con la terapia, ya que la información útil para elegir una estrategia terapéutica puede resultar del análisis de la fisiopatología de las semilunas renales. El momento y frecuencia de la biopsia depende de la

gravedad de los síntomas y la histología, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>10</sup>

## Seguimiento

La mayoría de los pacientes se recuperan completamente dentro de las cuatro semanas. Las recidivas pueden ocurrir hasta en un tercio de los pacientes, dentro de los primeros seis meses después de la aparición y son más comunes en pacientes con insuficiencia renal.<sup>2</sup> El pronóstico a largo plazo depende de la gravedad de la afectación renal. Una revisión sistemática reveló que la aparición de la enfermedad renal en pacientes con IgAV (PHS), se desarrolló en el plazo de cuatro semanas en el 85% de los pacientes, de seis semanas en el 91% y seis meses en el 97%. La insuficiencia renal permanente no se desarrolló en pacientes con orina normal, aunque ocurrió en el 19,5% de los pacientes con síndrome nefrítico o nefrótico.<sup>17</sup> La medición de la presión y el seguimiento con urianálisis, debe realizarse al momento del diagnóstico y durante el seguimiento, con el objetivo de detectar el compromiso renal.<sup>2</sup>

A modo de resumen se presenta un algoritmo publicado en The European Journal of Pediatrics 2010 para el seguimiento de todos los pacientes con IgAV (PHS) para identificar aquellos con compromiso renal. (Pacientes con cuadro de recurrencia deben ser monitoreados como si fuera su primer episodio).<sup>12</sup>

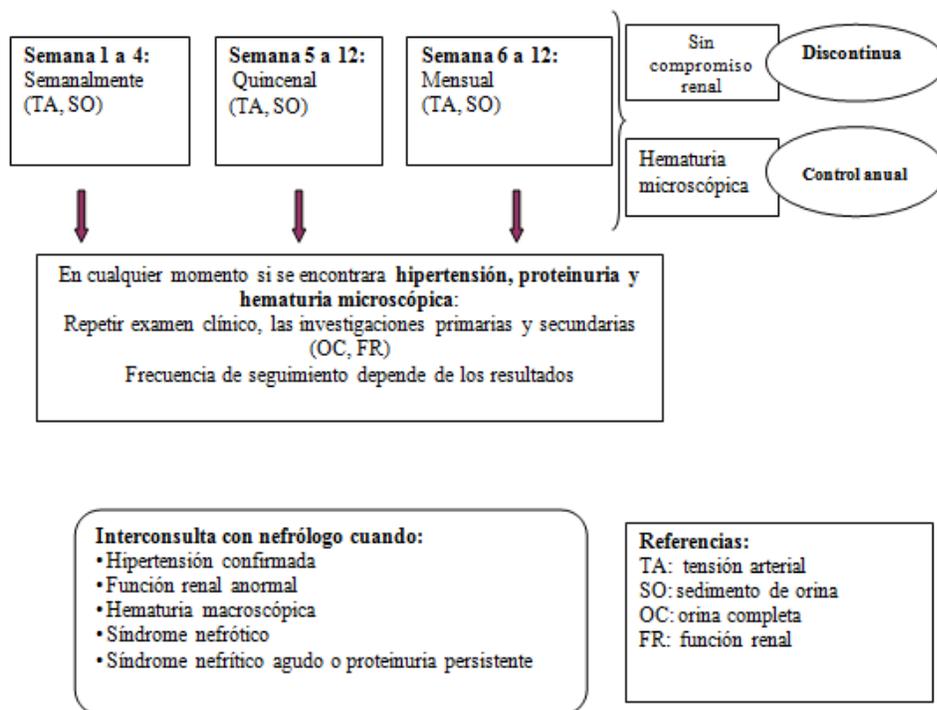


Imagen 7. Detección y referencia de pacientes con PHS (adaptado de Eur J Pediatr 2010; 169: 643–650).

## Uso de Cistatina C como marcador de daño renal

La medición del filtrado glomerular (FG) constituye el mejor índice de valoración de función renal, tanto en individuos sanos como en enfermos. Idealmente, la valoración del FG con una sustancia endógena requiere que dicha sustancia mantenga una producción y concentración constante en plasma, libre de unión a proteínas plasmáticas, baja variación biológica intraindividual, filtrado libre a nivel glomerular, sin reabsorción ni secreción tubular y sin aclaramiento extrarrenal.<sup>18</sup>

Las dificultades metodológicas para cuantificar de forma aproximada el filtrado glomerular (FG) han complicado el diagnóstico de patologías renales pediátricas. El continuo desarrollo del riñón, la masa muscular, las interferencias analíticas de ciertos metabolitos como la bilirrubina y la hemoglobina y/o la hemólisis *in vitro*

que ocurre con la colección de muestras de estos pacientes, influyen en la concentración de creatinina, la cual, a pesar de presentar diversas limitaciones es a la fecha el marcador endógeno de función renal más utilizado.<sup>19</sup>

La creatinina es el marcador endógeno de FG más utilizado a pesar de estar sometido a diferentes fuentes de variabilidad (edad, dieta, sexo y masa muscular). La sensibilidad diagnóstica de la concentración sérica de creatinina para identificar estadios tempranos de disfunción renal es insuficiente, ya que su concentración en suero no se eleva hasta que el FG no está por debajo del 50% del límite superior de referencia. Por otra parte, el aclaramiento de creatinina calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y su excreción en orina de 24 horas es el procedimiento mayoritariamente utilizado para la medida del FG. Sin embargo, presenta inconvenientes tales como errores en la recogida de orina de 24 horas y la sobreestimación del FG debido a la secreción tubular de creatinina.<sup>18</sup>

Por lo tanto, la ausencia de un marcador endógeno de FG preciso, exacto y no invasivo continúa siendo un factor limitante en la evaluación de la función renal. En este sentido, se han propuesto proteínas de bajo peso molecular, como la  $\beta$ 2-microglobulina, la proteína  $\beta$ -traza, la microglobulina y la proteína transportadora de retinol para la valoración del FG. Sin embargo, dichas proteínas no cumplen todos los criterios de un marcador endógeno de FG, ya que su producción no es constante, presentan aclaramiento extrarenal y están afectadas por desórdenes inmunológicos, vitamínicos y tumorales, entre otros. Por ello la Cistatina C, la cual *a priori* no presenta estas limitaciones, es la proteína de bajo peso molecular que mayor interés ha despertado entre diferentes grupos de trabajo<sup>18</sup>.

## Características de la Cistatina C

La Cistatina C es descrita por primera vez en 1961 en líquido cefalorraquídeo y denominada proteína traza. Es una proteína no glucosilada con un peso molecular de 13.3 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos

puentes disulfuro. Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular. Pertenece a la familia 2 de la superfamilia de inhibidores de cisteína-proteasas constituida por 11 miembros, de los cuales la Cistatina C es el inhibidor endógeno de cisteína proteasa más importante.<sup>18</sup>

**Tabla 6. Concentración de Cistatina C en los fluidos biológicos.**

Fluido biológico	Concentración cistatina C (mg/L)
Plasma sanguíneo	0,57-1,79
Orina	0,03-0,29
Semen	41,2-61,8
Líquido cefalorraquídeo	3,2-12,5
Lágrimas	1,3-7,4
Saliva	0,36-4,8
Leche	2,2-3,9
Líquido sinovial	~2,0
Líquido amniótico	0,8-1,4

Tabla adaptada de Newman DJ, et al<sup>12</sup>; Grubb AO<sup>14</sup>.

**Concentración de Cistatina C (tomado de Rev Lab Clin. 2011; 4(1):50—62).**

La Cistatina C desempeña una función protectora mediante la inhibición de las catepsinas (B, H, L y S) que intervienen en el metabolismo intracelular de proteínas, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz celular. Además, se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y víricas. Debido a su pequeño tamaño y su punto isoeléctrico de 9.3, le confiere una carga positiva a pH fisiológico, la Cistatina C se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es catabolizada completamente por las células tubulares por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja, de 0.03 – 0.3 mg/L.<sup>18</sup>

Debido a sus características fisiológicas y a que su concentración sérica no se afecta significativamente por cambios en la masa muscular, edad, sexo y dieta, la Cistatina C se ha propuesto como marcador de FG desde 1985.<sup>18</sup>

**Tabla 7. Superfamilia de Cistatinas humanas.**

Familia 1	Familia 2	Familia 3
Cistatina A	Cistatina C	Quininógenos baja
Cistatina B	Cistatina D	masa molecular
	Cistatina E	Quininógenos alta
	Cistatina F	masa molecular
	Cistatina S	
	Cistatina SA	*
	Cistatina SN	

Tabla adaptada de Grubb AO<sup>14</sup>.

**Familia de las cistatinas C (tomado de Rev Lab Clin. 2011; 4(1): 50—62)**

### Factores que afectan a la concentración sérica de Cistatina C

Del mismo modo que ocurre con la concentración sérica de creatinina, la de Cistatina C se ve alterada en estados de disfunción tiroidea. Se han descrito concentraciones elevadas de Cistatina C en pacientes con hipertiroidismo y disminuidas en pacientes con hipotiroidismo, respecto al estado eutiroideo, a la inversa de lo que sucede con la creatinina. Esta alteración en la producción de la Cistatina C se explicaría como una consecuencia del recambio celular y metabólico presente en la disfunción tiroidea. Por tanto, la función tiroidea debe ser considerada en la interpretación de resultados de la medida de Cistatina C.<sup>18</sup>

Diversos estudios mencionan que la concentración de Cistatina C se puede elevar en diferentes tumores como el melanoma metastático, mieloma múltiple y cáncer colorrectal. No obstante es necesario la realización de más estudios en este campo para poder discernir si el aumento de la concentración sérica de Cistatina C es debido al proceso tumoral en sí o al deterioro de la función renal.<sup>18</sup>

Aunque inicialmente se consideró que los estados de inflamación no afectaban a la concentración sérica de Cistatina C, en los últimos años diversos estudios muestran una relación entre inflamación y concentración de Cistatina C. Así, se ha descrito que la relación entre la Cistatina C y los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno no es independiente de la función renal. Por otra parte, se refiere que la edad avanzada, el sexo, el sobrepeso, el tabaco y la concentración de PCR están asociados con una concentración de Cistatina C elevada, independientemente de la función renal. Sin embargo otros autores no encuentran asociación entre el tabaco y la concentración de Cistatina C. Asimismo, se ha descrito una relación entre la IL-6, la PCR o el factor de necrosis tumoral con la Cistatina C y el riesgo cardiovascular.<sup>18</sup>

## Consideraciones analíticas

### *Estabilidad*

La Cistatina C presenta una estabilidad en suero de 2 días a temperatura ambiente, 1 semana a 4 °C, 1 - 2 meses a -20 °C y al menos 6 meses a -80 °C. Los ciclos de congelación y descongelación no parecen afectar su estabilidad. No existe uniformidad con respecto a la estabilidad de Cistatina C en orina. Por un lado se indica que la estabilidad no es buena debido a su degradación por enzimas proteolíticas. Otros autores afirman que la Cistatina C es estable en orina y no requiere la adición de conservantes.<sup>18</sup>

### *Métodos de medida*

El primer método de medida de Cistatina C en fluidos biológicos, desarrollado por Löfberg y Grubb en 1979, estaba basado en una inmunodifusión radial simple con un límite de detección de 0.3 mg/L y un coeficiente de variación intraensayo del 11%. Entre 1979 y 1993 se desarrollaron diferentes métodos de medida basados en enzimoimmunoanálisis, radioinmunoanálisis y fluoroinmunoanálisis, que mejoraban la sensibilidad analítica. En 1994 se desarrollan los primeros métodos de medida de Cistatina C automatizados. Son inmunoanálisis basados en una

aglutinación en fase líquida de partículas de látex o poliestireno uniformes, unidas covalentemente a anticuerpos policlonales frente a Cistatina C. Los principios de medida se denominan PETIA (*particle-enhanced turbidimetric immunoassay*) y PENIA (*particle-enhanced nephelometric immunoassay*), basados en turbidimetría y nefelometría, respectivamente.<sup>18</sup>

La evolución técnica ha permitido alcanzar una mayor rapidez y precisión en estos métodos respecto a los primeros. La mayor parte de los laboratorios disponen en la actualidad de analizadores de bioquímica en los que puede adaptarse la tecnología PETIA fácilmente. En cambio los procedimientos basados en PENIA solo pueden ser desarrollados en un nefelómetro.<sup>18</sup>

Desde 1997 el método PENIA ha sido el más evaluado y frente a él se han comparado la mayoría de los métodos de medida de Cistatina C, por lo que es considerado como el método de elección. Además, es el único aprobado por la *Food and Drug Administration*. En la literatura se recogen estudios de evaluación de los diferentes métodos de medida. Se ha descrito que los procedimientos basados en PENIA son ligeramente superiores a los PETIA, en cuanto a imprecisión, interferencias y límite de detección. Las diferencias existentes entre los métodos podrían estar más relacionadas con la heterogeneidad de los anticuerpos, concretamente diferencias de afinidad y especificidad de los epítomos, que con el procedimiento de medida (PENIA o PETIA).<sup>18</sup>

### *Valores de referencia*

En recién nacidos la concentración sérica de Cistatina C se encuentra significativamente elevada debido al grado de inmadurez de las nefronas en cuanto a su capacidad de filtración glomerular (la Cistatina C no atraviesa la placenta). Dicha concentración disminuye progresivamente, alcanzando los valores de adulto en el primer año de vida; por lo tanto, se puede utilizar en niños mayores de un año el mismo rango de referencia que en adultos.<sup>19</sup>

A pesar de encontrar en la literatura valores de referencia ligeramente diferentes según la edad y el sexo, la mayoría de los autores recomiendan utilizar un único rango de referencia para edades comprendidas entre 1 - 50 años y estratificados por edad en menores de 1 año y en mayores de 50 años.<sup>18</sup>

Método	N.º de individuos	Edad (años)	Rango de referencia (mg/L)	Ref.
PENIA	246	4-19	0,58-0,92	45
	216	H 20-59	0,54-0,94	
	172	M 20-59	0,48-0,82	
	92	H y M >60	0,63-1,03	
PENIA	398	60-79	0,93-2,68	52
		>80	1,07-3,35	
PENIA	258	19-49	0,53-0,92	50
		50-67	0,58-1,02	
PETIA	58	Prematuros	1,34-2,57	53
	50	Neonatos	1,36-2,23	
	65	<1 año	0,75-1,87	
	72	1-3	0,68-1,60	
	162	3-16	0,51-1,31	
PETIA	258	1-18	0,7-1,38	54
PETIA	242	20-50	0,70-1,21	51
		>50	0,84-1,55	
PETIA	270	20-65	0,54-1,21	55
EIA	33	24 - 63 H	1,53-2,75	46
	33	19 - 61 M	1,27-2,29	

H: hombres; M: mujeres; PENIA: *particle-enhanced nephelometric immunoassay*; PETIA: *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*; Ref: referencia.

Valores de referencia (tomado de Rev Lab Clin. 2011; 4(1): 50—62)

## Utilidad clínica de la Cistatina C

### *Insuficiencia renal aguda en pacientes críticos*

La Cistatina C es capaz de detectar el fracaso renal agudo más precozmente que la creatinina, puesto que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica. La explicación a ésta anticipación diagnóstica se halla en las características fisiológicas de la Cistatina C: una vida media más corta que la creatinina y una menor distribución a nivel corporal (la Cistatina C se ubica sólo en el volumen extracelular mientras que la creatinina se distribuye por el agua corporal total).<sup>18</sup>

Los pacientes que se hallan en una unidad de cuidados intensivos presentan una gran morbimortalidad, por ello es imperativo un diagnóstico precoz del fracaso renal agudo de cara a instaurar precozmente el tratamiento más adecuado. Estudios recientes han demostrado que en los pacientes críticos, la Cistatina C sérica, además de marcador precoz de insuficiencia renal aguda, también es un predictor de mortalidad, independientemente de la función renal medida por creatinina sérica. Además, muchos de los pacientes críticos afectados de insuficiencia renal aguda, precisan de terapias sustitutivas continuas; en dichos pacientes el nivel de función renal residual tiene una gran importancia en su seguimiento.<sup>18</sup>

Las membranas de alta permeabilidad usadas en estas técnicas eliminan la creatinina sérica pero solo son capaces de eliminar menos de un 30% de la Cistatina C. Por lo tanto, la Cistatina C correlaciona mejor con el nivel de función renal residual que la creatinina y con el nivel de diuresis, y podría ser útil en la monitorización de los pacientes críticos con insuficiencia renal aguda sometidos a terapias depurativas continuas.<sup>19</sup>

### *Enfermedad renal crónica*

En los estadios iniciales de la insuficiencia renal, las ecuaciones basadas en la creatinina sérica tienden a infraestimar el FG, por ello no son útiles en el diagnóstico de enfermedad renal incipiente. En cambio, el potencial de la Cistatina C se encuentra en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica en su segundo estadio. Una proporción pequeña de enfermos con ERC evolucionan hacia enfermedad renal terminal con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo. El hecho de diagnosticar la ERC en estadios incipientes permite al clínico iniciar de forma precoz toda una serie de medidas encaminadas a frenar o estabilizar la progresión de dicha enfermedad, así como tratar a conciencia los factores de riesgo cardiovascular que puedan coexistir en estos pacientes para prevenir los eventos cardiovasculares. De gran interés es el uso de la Cistatina C en pacientes

con hipertensión arterial y con diabetes (tipo 1 y 2) para un diagnóstico precoz de la enfermedad renal y evitar en lo posible progresión y su comorbilidad.<sup>20</sup>

En el campo de la diabetes mellitus, recientemente se han publicado varios artículos que correlacionan la Cistatina C con la albumina en orina y objetivan que ambos marcadores se hallan involucrados independientemente, pero de forma aditiva, en la mortalidad de los pacientes adultos afectos de diabetes mellitus tipo 2. Además, se ha visto que la correlación entre la concentración de cistatina C sérica y la de albúmina en orina ya se detecta aunque la concentración de albúmina en orina no se encuentre alterada o se haya normalizado con el tratamiento con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con lo que pequeños cambios en el FG detectados por elevaciones de la concentración sérica de Cistatina C nos permiten diagnosticar la afección renal de la diabetes mellitus tipo 2 en fase todavía más incipiente. Finalmente, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pasan por un periodo de pre-diabetes, en el que pueden presentar ligeras alteraciones de la función renal no detectables por los métodos tradicionales. En el Western New York Study realizado en 1,455 pacientes no diabéticos, ni prediabéticos con una edad media de 56 años y seguidos durante una media de 2 años, se objetivó que los pacientes que presentaban concentraciones séricas de Cistatina C más elevadas en el análisis basal tenían un riesgo 3 veces superior de progresar a pre-diabetes (mientras que la creatinina sérica o la albumina en orina no eran capaces de detectar este deterioro incipiente de la función renal que presagia o se desarrolla en paralelo con la condición de pre-diabetes). Recientemente se han publicado diversos trabajos que demuestran que los pacientes mayores de 65 años con concentraciones de Cistatina C elevadas (con creatinina sérica normal y FG estimado por encima de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) a largo plazo presentan mayor morbimortalidad cardiovascular que los pacientes con concentraciones de Cistatina C dentro del rango de la normalidad.<sup>18</sup>

## *Pacientes pediátricos*

La estimación del FG basado en la medida de la creatinina sérica y la talla es un procedimiento generalizado en la evaluación de la función renal en la población infantil. Sin embargo, está sometido a las limitaciones de la creatinina descritas a lo largo de la revisión. La concentración sérica de Cistatina C no se afecta significativamente por los cambios en la masa muscular, lo cual es una ventaja frente a la creatinina en la valoración de la función renal en población pediátrica.<sup>18</sup> La creatinina se halla muy elevada en el neonato debido a la inmadurez renal, disminuye sus valores hasta el año de vida y posteriormente se incrementa hasta la edad adulta, siendo más difícil detectar un deterioro en la función renal con la creatinina que con la Cistatina C. Diversos estudios recogen la utilidad de la Cistatina C en diferentes situaciones clínicas: en el seguimiento de la progresión del fallo renal en ERC, en fases iniciales del fracaso renal agudo y en pacientes con baja masa muscular.<sup>19</sup>

## *Insuficiencia hepática*

En los pacientes con insuficiencia hepática, la creatinina sérica (o las ecuaciones basadas en ella) es un mal indicador para el diagnóstico de insuficiencia renal debido a la malnutrición, baja ingesta proteica, baja masa muscular y falta de conversión de la creatina muscular a creatinina que presentan estos pacientes. Varios trabajos han demostrado la superioridad de la Cistatina C respecto a la creatinina en las poblaciones de pacientes afectados de insuficiencia hepática.<sup>21</sup>

## *Trasplante renal*

En los pacientes sometidos a trasplante renal la medida de la Cistatina C podría ser de utilidad en las siguientes situaciones:

- En el pos-trasplante renal inmediato: la Cistatina C es más eficiente que la creatinina para la detección de un retraso en la función del injerto posterior a 8

días del trasplante (en los primeros días post-trasplante la Cistatina C no sería útil debido a las altas dosis de corticoesteroides administradas).

- En el diagnóstico de un rechazo agudo: por su precocidad en la detección de la insuficiencia renal aguda.

- En la detección precoz de la nefropatía crónica del injerto; aunque en este punto hay controversia puesto que se han publicado artículos que demuestran su superioridad respecto a la creatinina o a las ecuaciones basadas en ésta, mientras que otros autores no encuentran ventajas respecto a la creatinina sérica<sup>18</sup>.

### *Pacientes oncológicos*

En los pacientes afectados de neoplasias sólidas o cáncer hematológico, la función renal debe monitorizarse para reconocer la insuficiencia renal lo antes posible y así evitar el acúmulo de los agentes quimioterápicos y sus metabolitos. Además, los pacientes con cáncer presentan una disminución de la ingesta proteica y una pérdida de la masa muscular que pueden provocar una concentración sérica de creatinina dentro del rango normal a pesar de la disminución de la función renal.<sup>18</sup>

Se han realizado diferentes estudios para evaluar la utilidad de la Cistatina C en los pacientes neoplásicos y conseguir una valoración más exacta de la función renal, sin embargo los resultados obtenidos son controvertidos. Hay estudios que demuestran que la Cistatina C sérica es mejor marcador de función renal que la creatinina sérica en pacientes neoplásicos y que no se afecta por la progresión tumoral (presencia o no de metástasis), ni por las distintas estrategias quimioterápicas usadas. Otros estudios no hallan una mayor sensibilidad y especificidad de la Cistatina C respecto a las ecuaciones basadas en creatinina sérica en pacientes neoplásicos, aunque como crítica a estos estudios destaca, que no usan un método de referencia para estimar simultáneamente el FG (como la inulina o radioisótopos) sino que usan ecuaciones basadas en la creatinina o en el aclaramiento de creatinina. En los pacientes pediátricos con cáncer la concentración sérica de la Cistatina C es mucho más exacta y precisa para

diagnosticar un deterioro de la función renal que la creatinina sérica o las ecuaciones basadas en ella.<sup>22</sup>

## **Antecedentes de Cistatina C en púrpura de Henoch - Schönlein**

En el artículo de Chen y cols, publicado en 2014 y realizado en Chengdu, China se revisaron 152 pacientes: 72 con diagnóstico de IgA (PHS), 29 con diagnóstico de dermatitis atópica y 51 controles sanos. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses a partir del inicio de la erupción purpúrica. Se dividieron a los pacientes con IgAV (PHS) en dos categorías: con o sin afectación renal (PHS1, pacientes con PHS sin compromiso renal, n = 41; PHS2, pacientes con PHS con afectación renal, n = 31). La afectación renal se definió por la presencia de hematuria y/o proteinuria. No se observó diferencia estadística entre grupos con respecto a edad y género. Los niveles urinarios de Cistatina C y NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) en los diferentes grupos se cuantificaron con equipos de ELISA. Se observó que los niveles urinarios de albúmina, B2-microglobulina, Cistatina C y NGAL en las muestras urinarias del grupo PHS2 estuvieron significativamente elevados. Entre ellos, sólo Cistatina C y NGAL fueron significativamente mayores que en el grupo PHS1 y en los sujetos control. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles urinarios de Cistatina C y NGAL entre pacientes IgAV (PHS) con o sin artritis, dolor abdominal, infecciones del tracto respiratorio superior, etc. El artículo concluye que la medición de Cistatina C y NGAL urinario son prometedores biomarcadores no invasivos, útiles para el diagnóstico precoz de la afectación renal en pacientes PHS.<sup>23</sup>

## JUSTIFICACIÓN

### Magnitud

La IgAV (PHS) es la vasculitis más frecuente en Pediatría, con una incidencia anual en México de aproximadamente 13 a 22 casos por cada 100,000 niños.<sup>3</sup> El pronóstico a largo plazo de la púrpura de Henoch-Schönlein depende del compromiso renal. Hasta el 50% de los pacientes pediátricos desarrollan nefritis dentro de las 4 a 6 semanas. La mayoría de los pacientes con NPHS tienen una forma leve de la enfermedad, presentando sólo hematuria y/o proteinuria de bajo grado con buena posibilidad de recuperación. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan síndrome nefrótico o deterioro de la función renal.<sup>1</sup> Una encuesta epidemiológica previa mostró que la incidencia de NPHS ha aumentado gradualmente en los últimos años. En una serie de seguimiento a 20 años de un centro de tercer nivel, la NPHS condujo a enfermedad renal crónica en el 20% de los niños.<sup>5</sup> Además, se ha informado que la IgAV (PHS) es la etiología más prevalente como glomerulonefritis secundaria, en niños.<sup>23</sup>

### Trascendencia

La medición de la presión arterial y el análisis de orina son obligatorios cuando se evalúa un niño con IgAV (PHS).<sup>23</sup> Se ha demostrado que el grado de proteinuria no solo es un signo de daño renal sino también un acelerador de la progresión de la enfermedad renal. La proteinuria nefrótica a menudo indica un mal pronóstico. Sin embargo no puede ser usado como indicador temprano de daño renal.<sup>24</sup> Además, incluso si el análisis de orina es normal en la presentación, se necesita un análisis de orina hasta seis meses después del diagnóstico ya que la gran mayoría (97%) de los niños tendrán hallazgos de orina anormales dentro de este período. La medición de la creatinina en suero también se usa a menudo para evaluar a los pacientes con IgAV (PHS). Desafortunadamente, la creatinina sérica es un índice retrasado e insensible para la detección de la participación renal en pacientes con IgAV (HSP). Por lo tanto, sería interesante contar con

biomarcadores clínicamente aplicables para evaluar la participación renal en pacientes con IgAV (PHS).<sup>23</sup>

### **Factibilidad**

Proponemos estudiar la medición de Cistatina C como un predictor temprano de daño renal en pacientes con vasculitis por IgA, con el propósito de lograr una detección temprana de afectación de la función renal y así, mejorar su pronóstico funcional renal. Esta propuesta es factible ya que somos un hospital de referencia de pacientes con este tipo de vasculitis, además contamos con la infraestructura, equipo (nefelómetro) y personal capacitado para llevar a cabo el estudio.

### **Vulnerabilidad**

El diagnóstico de IgAV (PHS) sin compromiso a órgano blanco, es usualmente tratado en segundo nivel, por lo que se invitará a los hospitales de segundo nivel, para que los pacientes con diagnóstico o sospecha de IgAV (PHS) sean derivados a esta unidad para su inclusión en el estudio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los niveles de Cistatina C pueden predecir el desarrollo de daño renal, en pacientes con vasculitis por IgA (púrpura de Henoch Schönlein)?

## **HIPOTESIS**

Los niveles elevados de Cistatina C predicen el desarrollo de daño renal, en pacientes con vasculitis por IgA (Púrpura de Henoch Schönlein).

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar si los niveles elevados de Cistatina C predicen el desarrollo de daño renal en pacientes con IgAV (PHS).

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con IgAV (PHS).
2. Determinar las concentraciones séricas de Cistatina C al momento del diagnóstico y durante la evolución a 4 semanas.
3. Establecer la incidencia de daño renal durante la evolución a 4 semanas.
4. Correlacionar las concentraciones séricas de Cistatina C al momento del diagnóstico con el desarrollo de daño renal a 4 semanas de seguimiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio.**

Estudio de cohorte prospectivo.

### **Lugar.**

UMAE Hospital de Pediatría del CMNO.

### **Periodo de tiempo.**

El trabajo de campo se llevó a cabo de Diciembre de 2017 a Diciembre de 2018.

### **Universo.**

Pacientes pediátricos de 1 a 15 años de edad, con diagnóstico de IgAV (PHS) según los criterios (EULAR/PRINTO/PReS) del consenso de Ankara 2008.

### **Tamaño de Muestra.**

Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos de 1 a 15 años de edad, que acudieron a esta unidad o fueron derivados de clínicas adscritas a esta delegación durante el periodo de Diciembre de 2017 a Diciembre de 2018.

### **Tipo de Muestreo.**

No probabilístico.

### **Criterios de inclusión.**

- Pacientes de 1 a 15 años de edad.
- Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Diagnóstico de IgAV (PHS) de acuerdo a los criterios EULAR/PRINTO/PReS del consenso de Ankara 2008.

- Pacientes cuyos padres o tutores aceptaron participar en el estudio, previa firma del consentimiento bajo información.

#### Criterios de exclusión.

- Pacientes cuyos padres o tutores no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes con coexistencia de otro tipo de vasculitis.
- Pacientes con enfermedades concomitantes.
- Pacientes bajo tratamiento con hormonas tiroideas.

#### Criterios de eliminación.

- Pacientes que no concluyeron el seguimiento.

## VARIABLES

**Variable independiente:** Vasculitis por IgA (Púrpura de Henoch Schönlein).

**Variable dependiente:** Nefropatía por Púrpura de Henoch Schönlein y daño renal.

**Variables intervinientes:** Edad, sexo, peso, talla, IMC, síntomas abdominales, síntomas neurológicos, dolor articular, orquitis, hemoglobina, hematocrito, conteo leucocitario, cuenta de plaquetas, urea, creatinina, albúmina, globulina, colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), Cistatina C.

## OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE	UNIDAD DE MEDICION
VASCULITIS POR IgA (PHS).	Vasculitis de pequeño calibre.	Púrpura palpable predominante en extremidades inferiores, NO debida a trombocitopenia.	Cualitativa nominal.	Directa. Clasificación de acuerdo criterios clínicos.	1. Con PHS. 2. Sin PHS.

### VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE	UNIDAD DE MEDICION
NEFROPATÍA POR VASCULITIS POR IgA (PHS)	Daño renal o nefritis asociada a IgAV (PHS).	EULAR/PRINTO/Pres: Proteinuria >0.3 g/24, cociente alb/creat >30 mmol/mg, hematuria o cilindros de hematíes: >5/campo o ≥2+ en tira reactiva. Proteinuria en rango no nefrótico, proteinuria en rango nefrótico, hematuria, síndrome nefrótico, síndrome nefrótico.	Cualitativa nominal.	Directa. Clasificación a partir de los resultados de laboratorio.	1. Proteinuria no nefrótica. 2. Proteinuria en rango nefrótico. 3. Hematuria. 4. Síndrome nefrótico. 5. Síndrome nefrótico. 6. Síndrome nefrótico/nefrótico.
DAÑO RENAL	Incapacidad renal funcional para llevar a cabo la filtración glomerular de manera adecuada.	Secuelas permanentes en la función renal secundaria a IgAV (PHS).	Cualitativa nominal.	Clasificación nefrológica.	A, normal; B, anomalías urinarias menores; C, enfermedad renal activa y D, enfermedad renal en etapa terminal o muerte

## VARIABLES INTERVINIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE	UNIDAD DE MEDICION
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al momento del diagnóstico.	Número de años cumplidos al momento de la entrevista, según fecha de nacimiento.	Cuantitativa Continua.	Directa, por interrogatorio a la madre o paciente.	Años y meses.
SEXO	Fenotipo que clasifica como hombre y mujer.	Asignación femenina o masculina según el fenotipo al nacimiento.	Cualitativa nominal.	Directa, observacional.	Femenino o masculino.
PESO	Cantidad de masa que posee un cuerpo.	Medición en Kg, obtenido por medio de báscula.	Cuantitativa continua.	Directa, medición en consultorio.	Kilogramos.
TALLA	Estatura de un individuo.	Medición en metros, obtenida con altímetro.	Cuantitativa continua.	Directa, en consultorio.	Metros.
IMC	Índice de Masa Corporal.	Resultado de dividir peso/talla <sup>2</sup>	Cuantitativa continua.	Directa, consultorio.	Sin unidad de medida.
HEMOGLOBINA	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre.	Nivel de hemoglobina cuantificada en plasma.	Cuantitativa continua	Medición por espectrofotometría.	gr/dL.
HEMATOCRITO	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre.	Nivel de hematocrito cuantificada en plasma.	Cuantitativa continua.	Medición por espectrofotometría.	%
CONTEO LEUCOCITARIO	Número de células blancas.	Recuento diferencial de leucocitos en plasma.	Cuantitativa continua.	Medición por espectrofotometría.	Cel/mm <sup>3</sup>
CUENTA PLAQUETARIA	Número de plaquetas.	Cuantificación de trombocitos en suero.	Cuantitativa continua.	Medición por espectrofotometría.	Cel/mm <sup>3</sup>
UREA	Producto de degradación del metabolismo de las proteínas.	Cuantificación del nivel de urea en suero.	Cuantitativa continua.	Medición por espectrofotometría.	mg/dL
CREATININA	Producto final del metabolismo de la creatina.	Cuantificación del nivel de creatinina en suero.	Cuantitativa continua.	Medición por espectrofotometría.	mg/dL
ALBÚMINA	Proteína plasmática más abundante (60%), utilizada para el transporte de proteínas, ácidos grasos, hormonas.	Cuantificación del nivel de albúmina en suero.	Cuantitativa continua.	Medición por espectrofotometría.	g/dL
GLOBULINA	Proteína sérica insoluble en agua.	Cuantificación del nivel de globulina en suero.	Cuantitativa continua.	Medición por espectrofotometría.	g/dL
COLESTEROL	Alcohol del tipo	Cuantificación	Cuantitativa	Medición por	mg/dL

	esterol no soluble en agua.	de las cantidades séricas de colesterol.	continua.	espectrofotometría.	
TRIGLICÉRIDOS	Glicerol perteneciente a los lípidos.	Cuantificación de las cantidades séricas de triglicéridos.	Cuantitativa continua.	Medición por espectrofotometría.	mg/dL
SÍNTOMAS ABDOMINALES	Datos referidos por el paciente con origen gastrointestinal.	Síntomas que por el tiempo y forma de aparición son secundarios a IgAV (PHS).	Cualitativa nominal.	Directa, observacional.	1. Dolor abdominal. 2. Hemorragia gastrointestinal. 3. Complicaciones quirúrgicas. 4. Otras.
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	Datos referidos por el paciente con origen en el sistema nervioso.	Síntomas que por el tiempo y forma de aparición son secundarios a IgAV (PHS).	Cualitativa nominal.	Directa, observacional.	1. Encefalitis aséptica. 2. Vasculitis de SNC. 3. Hemorragia del SNC.
DOLOR ARTICULAR	Tumor, inflamación, rubor y calor articular.	Número de articulaciones afectadas.	Cuantitativa continua.	Directa, observacional.	1, 2, 3, 4...
ORQUITIS	Inflamación y/o hemorragia a nivel testicular.	Presencia de dolor, inflamación o evidencia de hemorragia a nivel testicular asociado a IgAV (PHS).	Cualitativa nominal.	Directa, observacional.	1. Presente. 2. Ausente.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Durante los meses de Diciembre de 2017 a Diciembre de 2018 se realizó en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO, la investigación: CISTATINA C COMO PREDICTOR DE DAÑO RENAL, EN PACIENTES CON VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE HENOCH SCHÖNLEIN).

Se solicitó a los hospitales de segundo nivel mediante comunicación con la Jefatura de Pediatría Médica correspondiente, el envío de los pacientes con diagnóstico o sospecha diagnóstica de IgAV (PHS).

Previa autorización del protocolo por parte de los Comités Locales de Ética e Investigación, la Dra. Brenda Manzur Iñiguez invitó a los padres o tutores de los

niños con diagnóstico de IgAV (PHS) a participar en la investigación, explicándoles el objetivo del mismo y se solicitó la firma del consentimiento bajo información. El proceso de campo que consistió en las siguientes actividades:

1. Llenado de ficha de identificación que incluyó: nombre, edad, sexo, número de seguridad social, dirección y teléfono del paciente.
2. Determinación de medidas antropométricas, peso, talla e IMC.
3. Registro de fecha de inicio de patología y fecha del diagnóstico.
4. Interrogatorio dirigido de sintomatología asociada al padecimiento.
5. Exploración física general y reumatológica del paciente.
6. Toma de muestras sanguíneas, se recolectaron tres muestras, dos tubos para suero con activador de coagulación (tubo seco) y un tubo con ácido etilendiaminotetracético (EDTA) (tubo morado).
  - El primer tubo seco se destinó para medición de urea y creatinina sérica. Se tomaron 3 ml de sangre.
  - El segundo tubo seco se llevó de manera inmediata al laboratorio para centrifugación, separación del suero y codificación de la muestra, la cual fue congelada a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta la determinación de Cistatina C por nefelometría. Cantidad requerida 3 ml de sangre.
  - El tercer tubo morado se empleó para realizar biometría hemática completa con conteo diferencial de poblaciones de leucocitos. Se tomaron 2.5 ml de sangre.
7. Se solicitó al paciente una muestra de orina para realizar examen general de orina en busca de proteinuria y/o hematuria.
8. En los pacientes que presentaron proteinuria, se realizó adicionalmente cuantificación de proteínas en orina de 24 hrs.
9. Posterior al egreso del paciente se revaloró por consulta externa a las 4 semanas, con las mismas pruebas de laboratorio de los puntos 6 y 7.

10. Un paciente fue referido al Departamento de Nefrología, durante el seguimiento se determinó que no requería biopsia renal.

Se evaluó la información general, que incluía la edad, el sexo, la altura y el peso, y los síntomas (alteraciones de la piel, articulaciones e implicaciones gastrointestinales, entre otras). Los pacientes que presenten alteraciones renales se dividieron en los siguientes grupos: A) *pacientes con proteinuria no nefrótica*, considerada como proteína urinaria de 24 h entre 5 - 39 mg/m<sup>2</sup>; B) *pacientes con proteinuria nefrótica*, considerada como proteína urinaria de 24 h  $\geq$  40 mg/m<sup>2</sup>; C) *hematuria* que puede ser macroscópica (observada por el paciente y el médico) o microscópica (valorable por medio de examen general de orina), determinada como >100 eritrocitos/campo, ++ (dos cruces) en tira reactiva o presencia de cilindros hemáticos en muestra de orina; D) *pacientes con síndrome nefrótico* (proteinuria, edema, dislipidemia); E) *pacientes con síndrome nefrítico* (hematuria, proteinuria, hipertensión arterial y oliguria) y F) *pacientes con síndrome nefrítico/nefrótico*.

Los resultados finales de la evaluación a las 4 semanas de seguimiento se clasificó de la siguiente manera: A) normal (sin hipertensión y examen físico normal, orina y función renal); B) anomalías urinarias menores (examen físico normal con hematuria microscópica o proteinuria leve); C) enfermedad renal activa (hipertensión, proteinuria nefrótica o eGFR de <90 ml/min /1.73 m<sup>2</sup>); y D) enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) o muerte.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se capturaron en la hoja de recolección de información (ver anexos), posteriormente se creó una base de datos en hoja de cálculo Excel 2010 y finalmente se completó el análisis mediante el paquete estadístico SPSS versión 23. Para la estadística descriptiva de las variables cuantitativas empleamos como medida de tendencia central, la media o mediana, mientras que como medida de dispersión empleamos la desviación estándar o el rango intercuartil, de acuerdo con la curva de distribución de los datos. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Mientras que para la estadística inferencial se utilizó: Variables cualitativas:  $\chi^2$  cuadrada o exacta de Fisher. Para variables cuantitativas con distribución paramétrica:  $t$  de Student, y para distribución no paramétrica:  $U$  de Mann-Whitney. Se calculó la incidencia de daño renal a las 4 semanas. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de  $p$  obtenido fue menor a 0.05. La presentación de resultados se realizó por medio de tablas.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

En la presente investigación no se violará la integridad de las personas y ninguno de los artículos de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. La presente investigación se considera con riesgo mayor al mínimo de acuerdo a la descripción en el Título II, Capítulo I, Artículo 17 en su III apartado con referencia a la extracción sanguínea. Este estudio se basa en los lineamientos de la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la Asociación Médica Mundial.

Se respetará la confidencialidad de la información y el anonimato de los pacientes. Los resultados únicamente serán con fines de la presente investigación. El protocolo será sometido a revisión por los Comités Locales de Ética e Investigación en salud de la UMAE HP CMNO.

### **Artículo 13.**

En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

### **Artículo 14.**

La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

1. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
- 2.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
- 3.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala.

4.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

5. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso.

6. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

#### **Artículo 16.**

En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

#### **Artículo 17.**

Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con medicamentos y modalidades definidas en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre > 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

**Artículo 20.**

Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

## RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Los gastos relacionados con el costo de la prueba, así como otros gastos como papelería, equipo de cómputo y otros varios, fueron financiados por los investigadores. No representó ningún costo para el paciente en ningún momento. El nefelómetro y el ultracongelador para uso de laboratorio (capacidad de congelamiento -80 °C), forman parte de la infraestructura con que cuenta el Laboratorio Clínico de la UMAE, los cuales fueron manejados por el personal capacitado del Laboratorio Clínico, una vez autorizado el protocolo se notificó a la Dra. Patricia Soreque Díaz en su carácter de Jefa del Departamento.

### Recursos físicos

MATERIAL	CARACTERISTICAS	CANTIDAD
Equipo de computo	Con programa SPSS versión 23	1
Impresora	De inyección de tinta	1
Equipo de copiado	Para copias tamaño carta	1
Hojas blancas	Tamaño carta	300
Lápices	Numero 2	30
Jeringa con aguja	5 ml con aguja G21 de 0.8 mm X 40 mm	200
Tubos para recolección de muestras	Tubo para suero con activador de coagulación (seco) y tubo con ácido etilendiaminotetracético (morado).	200 piezas de cada uno.
Jeringa con aguja	5 ml con aguja G21 de 0.8	100

	mm X 40 mm	
Ultracongelador	Thermo S	1
Nefelómetro	Marca SIEMENS, Modelo NBII	1
Equipo para medición de Cistatina C y calibradores para el equipo	Pendiente compra.	1

## Recursos humanos

**Investigador responsable:** Dr. José Alberto Tlacuilo Parra. Médico Internista - Reumatólogo. Jefe de la División de Investigación en Salud. Matrícula 99140777.

**Investigador asociado:** Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez. Médico Pediatra – Reumatóloga Pediatra. Profesor Titular de la especialidad en Reumatología Pediátrica. Matrícula 9942587.

**Químico Fármaco Biólogo:** Virginia Villalvazo Rodríguez. Adscrita al Laboratorio Clínico.

**Alumna.** Dra. Brenda Gabriela Manzur Iñiguez. Residente 1er. año Reumatología Pediátrica. Matrícula 99108303.

## RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes con edad mediana de 7 años (rango 4 a 15 años), mediana de peso 27 kilos (rango 17 a 64 kilos), mediana de talla 1.22 metros (rango 1.08 a 1.55 metros) y una mediana de IMC 20.7 (rango 11.3 a 25.6). La distribución por sexo fue la siguiente, 9 sexo femenino (69%) y 4 masculinos (31%). Los síntomas de presentación al momento del diagnóstico por orden de frecuencia fueron: púrpura (100%), artritis (72%), dolor abdominal (62%), alteraciones renales (31%) y orquitis (8%). La alteración renal más reportada fue hematuria microscópica en 75% al inicio y 31% en la segunda revisión. El 25% de los pacientes presentaron proteinuria de los cuáles 57% se clasificó como significativa y 43% como no significativa, ningún paciente con proteinuria en rango nefrótico. La presión arterial se mantuvo en percentilas adecuadas para edad y sexo. En cuanto al tratamiento se utilizó esteroide en 76% de los pacientes con un promedio de uso de  $11 \pm 10$  días. El mismo porcentaje utilizó algún analgésico siendo el más prescrito paracetamol en 46% de los casos. Sólo el 24% de los pacientes recibió tratamiento conservador (reposo). Se realizó determinación de AAN y Anti-DNA en 23% de los pacientes por salir del rango de edad para la patología, descartándose otras causas de vasculitis. Así mismo se tomaron biopsias de piel en dos pacientes con distribución atípica de las lesiones, las cuales corroboraron el diagnóstico de IgAV. Tabla 1.

Los resultados de Creatinina basal fueron  $0.37 \pm 0.07$  vs.  $0.39 \pm 0.07$  a las 4 semanas ( $p = 0.403$ ). Los resultados de Cistatina C basal fueron  $0.95 \pm 0.18$  vs.  $0.93 \pm 0.15$  a las 4 semanas ( $p = 0.744$ ). Ningún paciente mostró elevación de Creatinina o Cistatina C. Tabla 1.

**Tabla 1. Características de los pacientes del estudio.**

<b>Características</b>	<b>n= 13</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b> en años- (rango)	7 (4-15)	
<b>Sexo</b>		
Femeninos – (%)	9 (69)	
Masculinos- (%)	4 (31)	
<b>Características antropométricas</b>		
Peso promedio (Kg)	31 ±14	
Talla promedio (cm)	127 ± 16	
IMC promedio	18.13 ± 6.2	
<b>Síntomas</b>		
Púrpura – (%)	13 (100)	
Artritis – (%)	9 (72)	
Dolor abdominal – (%)	8 (62)	
Alteraciones renales – (%)	4 (31)	
Orquitis – (%)	1 (8)	
<b>Datos clínicos</b>		
Artritis - n (%)	9 (72)	
Rodillas – (%)	1 (11)	
Tobillos – (%)	3 (33)	
Rodillas /Tobillos– (%)	5 (56)	
Alteraciones abdominales - n (%)	8 (62)	
Dolor abdominal – (%)	8 (100)	
Hemorragia Gastro- Intestinal – (%)	1 (12.5)	
Alteraciones renales - n (%)	4 (31)	
Hematuria microscópica – (%)	4 (100)	
Proteinuria – (%)	1 (25)	
Alteraciones neurológicas	0	
Orquitis – (%)	1 (8)	
<b>Biometría Hemática</b>		
Hemoglobina mg/dL	13 ±1	
Hematocrito %	30 ± 3.5	
Plaquetas cel/mm <sup>3</sup> - (DS)	365,000 ± 75, 000	
Leucocitos cel/mm <sup>3</sup> – (DS)	10,930 ± 3,359	

Linfocitos cel/mm <sup>3</sup> – (DS)	2,990 ± 1,749	
Neutrófilos cel/mm <sup>3</sup> – (DS)	6,892 ± 3,221	
<b>Pruebas de función renal</b>		
Creatinina basal (DS)	0.37±0.07	0.403
Creatinina a las 4 semanas (DS)	0.39±0.07	
Cistatina C basal (DS)	0.95±0.18	0.744
Cistatina C 4 semanas (DS)	0.93±0.15	
<b>Recolección de orina de 24 hrs - n (%)</b>	7 (54)	
Proteinuria significativa – (%)	3 (43)	
Proteinuria no significativa – (%)	4 (57)	
Proteinuria nefrótica – (%)	0	
<b>Tratamiento</b>		
Sólo analgésico - n (%)	3 (24)	
Analgésico y esteroide - n (%)	7 (52)	
Sólo esteroide - n (%)	3 (24)	
<b>Biopsia de piel</b>		
Vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA - n (%)	2 (16)	
<b>Anticuerpos</b>		
AAN resultado negativo - n (%)	2 (16)	
Anti DNA resultado negativo - n (%)	2 (16)	

Actualmente todos los pacientes se encuentran asintomáticos con remisión de hemato/proteinuria en el examen general de orina.

La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) basal calculada en base a Creatinina fue de  $143 \pm 27$  (clasificándose en hiperfiltración 62% de los pacientes) vs. 4 semanas de  $135 \pm 24$  (persistiendo con hiperfiltración 31%) ( $p = 0.393$ ). Tabla 2.

**Tabla 2. Cálculo de Tasa de Filtración Glomerular en base a Fórmula TFG creat “SCHWARTZ” Equation (2009) \* y Fórmula TFG Cystatin C-Based Equation (2012)+ primera muestra (basal).**

Paciente	Sexo	Edad	Creatinina	TFG / Creatinina	Cistatina C	TFG/ Cist-C
1	F	9	0.3	165	0.88	76
2	M	5	0.3	151	0.9	58
3	F	8	0.4	137	0.97	80
4	F	15	0.3	213	0.66	125
5	F	4	0.4	114	1.24	80
6	M	4	0.3	167	0.88	61
7	F	4	0.3	151	0.79	68
8	F	8	0.4	129	0.98	84
9	M	5	0.38	117	0.82	68
10	M	7	0.4	126	0.98	87
11	F	9	0.4	149	1.16	66
12	F	12	0.54	117	1.01	63
13	F	7	0.42	135	0.84	82

\* $0.413 \times (\text{talla (cm)} / \text{Creatinina sérica})$ .  
+  $70.69 \times (\text{Cistatina C}) - 0.931$ .

Mientras que la TFG basal calculada en base a Cistatina C fue de  $76 \pm 11$  (clasificándose como enfermedad renal leve 84% y enfermedad renal moderada 8% de los pacientes) vs. 4 semanas de  $77 \pm 12$  (sin cambios con respecto a enfermedad renal leve y moderada) ( $p = 0.92$ ). Tabla 3.

**Tabla 3. Cálculo de Tasa de Filtración Glomerular en base a Fórmula “TFG creat SCHWARTZ” Equation (2009) \* y Fórmula TFG Cystatin C-Based Equation (2012)+ segunda muestra (a las 4 semanas).**

Paciente	Sexo	Edad (años)	Creatinina	TFG / Creatinina	Cistatina C	TFG/ Cist-C
1	F	9	0.4	124	0.92	80
2	M	5	0.35	130	1.24	78
3	F	8	0.4	137	0.87	73
4	F	15	0.5	128	0.54	104
5	F	4	0.4	114	0.87	58
6	M	4	0.3	167	1.17	80
7	F	4	0.4	114	1.04	88
8	F	8	0.4	129	0.83	72
9	M	5	0.4	112	1.05	85
10	M	7	0.3	168	0.8	72
11	F	9	0.5	119	1.08	62
12	F	12	0.5	126	1.14	70
13	F	7	0.3	189	0.85	83

\* $0.413 \times (\text{talla (cm)} / \text{Creatinina sérica})$ .

+  $70.69 \times (\text{Cistatina C}) - 0.931$ .

**Tabla 4. Tasa de Filtración Glomerular calculado en base a Creatinina resultado basal y a las 4 semanas.**

	Basal	4 semanas	p
TFG	144 ± 27	135 ± 24	0.22
Clasificación de acuerdo a resultado (ml/m2/min) – n (%)			
Hiperfiltración >130	8 (62)	4 (31)	
TFG normal 90-129	5 (38)	9 (69)	
ER Leve 60-89	0	0	
ER Moderada 30-59	0	0	
ER Severa 15-29	0	0	
Falla renal <15	0	0	

TFG Tasa de Filtración Glomerular.

EF Enfermedad Renal.

**Tabla 4. Tasa de Filtración Glomerular calculado en base a Cistatina C resultado basal y a las 4 semanas.**

	Basal	4 semanas	p
TFG	76 ± 17	77 ± 12	0.58
Clasificación de acuerdo a resultado (ml/m2/min) – n (%)			
Hiperfiltración >130	0	0	
TFG normal 90-129	1 (8)	1 (8)	
ER Leve 60-89	11 (84)	11 (84)	
ER Moderada 30-59	1 (8)	1 (8)	
ER Severa 15-29	0	0	
Falla renal <15	0	0	

TFG Tasa de Filtración Glomerular.

EF Enfermedad Renal.

## DISCUSIÓN

En la población de Centro Médico Nacional de Occidente se encontró una mayor incidencia de Vasculitis por IgA en pacientes femeninos lo cual contradice la literatura en donde se describe un predominio discreto en el sexo masculino (proporción 1.5:1 respectivamente), con una media de edad en la población estudiada de 7 años. Esta vasculitis afecta típicamente a niños de edades comprendidas entre 3 a 8 años, por lo que se realizaron estudios adicionales tales como ANA, Anti DNA y biopsia de piel para descartar otras vasculitis en dos pacientes que salían del rango de edad ya mencionado y que tenían distribución atípica de las lesiones, corroborándose el diagnóstico de Vasculitis por IgA.<sup>4</sup>

Todos los pacientes presentaban el criterio mandatorio de púrpura palpable<sup>8</sup>, los síntomas presentados al debut de la enfermedad por orden de frecuencia fueron artritis (72%), dolor abdominal (62%) y alteraciones renales (31%). La artritis es la segunda característica más común de la IgAV (PHS) y que ocurre en aproximadamente el 75% de los pacientes y con mayor frecuencia afecta las rodillas y los tobillos. La afectación gastrointestinal ocurre en el 50-75% de los pacientes; mientras que la afectación renal ocurre en el 40-50%, siendo la hematuria microscópica es el hallazgo más frecuente.<sup>4</sup>

Como se mencionó anteriormente en nuestro estudio 31% de los pacientes presentaron alteración renal caracterizada por hematuria microscópica en el 100% de los casos, acompañándose de proteinuria en 25%. Se realizó recolección de orina de 24 hrs en 54% de los pacientes, con resultado de proteinuria significativa en 43% del total. Durante el seguimiento, las alteraciones renales en todos los pacientes remitieron, no presentaron elevación de Creatinina, Cistatina C o hipertensión, con lo cual podemos observar que la mayoría de los pacientes con NPHS tienen una forma leve de la enfermedad, presentando sólo hematuria y/o proteinuria de bajo grado con alto grado de recuperación.<sup>1</sup>

Sin embargo, en una serie de seguimiento de 20 años de un centro de tercer nivel, la NPHS condujo a enfermedad renal crónica en el 20%, mientras que en otras series históricas se documenta que la incidencia de ERC puede llegar al 5%<sup>5</sup>, por lo que se deberá dar seguimiento estrecho a los pacientes. Debido al pequeño número de pacientes, el tiempo de duración del estudio y los resultados obtenidos, no se puede calcular la sensibilidad y especificidad de la Cistatina C como marcador de daño renal temprano en pacientes con vasculitis por IgA.

Durante el análisis de datos nos percatamos que la TFG calculada en base a Cistatina C y Creatinina mostraba discrepancias sustanciales, infra estimando los valores en el primer caso y sobrestimado los valores en el segundo respectivamente, lo cual causó confusión al momento de clasificar a los pacientes según su función renal. Dado que la Cistatina C se ve menos afectada por la masa muscular y la dieta que la creatinina, se ha anticipado ampliamente que la Cistatina C proporcionaría una estimación más precisa del TFG que la Creatinina.<sup>25</sup> Otras investigaciones han demostrado que, independientemente de la TFG, la Cistatina C en suero es un factor predictivo más fuerte tanto de la mortalidad por todas las causas como de la enfermedad cardiovascular que la Creatinina sérica.<sup>26</sup>

Sin embargo, las estimaciones de TFG basadas en ecuaciones que usan la Cistatina C como único marcador de filtración no son más precisas que las estimaciones basadas en Creatinina, lo que sugiere que los determinantes no-TFG de la Cistatina C no medidos y en gran medida desconocidos son similares en magnitud a los de la creatinina. Se ha demostrado que las ecuaciones que combinan creatinina y Cistatina C proporcionan la estimación más precisa en toda la gama de ecuaciones para cálculo de TFG y en subgrupos según las características demográficas y clínicas. Esta mejora es válida incluso entre los

participantes con un índice de masa corporal menor de 20, un subgrupo en el que se sabe que las estimaciones de TFG basadas en Creatinina son menos precisas, lo cual supone un atractivo en pacientes pediátricos.<sup>25</sup> El diseño del estudio no permitió a los investigadores calcular la TFG en base a ecuaciones Creatinina-Cistatina C.

El uso de Cistatina C de manera rutinaria tendría implicaciones económicas importantes en el sector salud ya que su costo es aproximadamente 12 veces más caro que un análisis de creatinina sérica, por lo cual se considera clínicamente útil en pacientes que requieren una certeza adicional en la medición del estado renal.<sup>26</sup>

En cuanto al tratamiento de los pacientes en la mayoría de ellos se usó una combinación de esteroide y analgésico hasta en 52% de los casos, con una media de duración del tratamiento con esteroide  $11 \pm 10$  días, un periodo corto en comparación con otras vasculitis y lo cual va acorde a las recomendaciones internacionales de manejo. Se ha documentado ampliamente que el uso profiláctico de prednisona durante 2-4 semanas no evita la aparición posterior de daño renal.<sup>14</sup>

## **CONCLUSIONES**

Se observaron en todos los pacientes formas auto-limitadas sin desarrollar daño renal. Los resultados de este estudio no pudieron valorar la sensibilidad o especificidad de la prueba. Existe una amplia diferencia en la TFG calculada en base a Creatinina y Cistatina C. Los resultados en la TFG calculados en base a creatinina al inicio y final del ensayo tuvieron importante mejoría de la función renal, reduciéndose a la mitad los pacientes clasificados con hiperfiltración; mientras que los resultados en la TFG calculados en base a Cistatina C al inicio y

final del ensayo se mantuvieron constantes, aunque ambos no fueron estadísticamente significativos. Especialmente en pacientes pediátricos se recomienda usar fórmulas combinadas Creatinina-Cistatina C. La Cistatina C es un biomarcador bien investigado con claras ventajas sobre la Creatinina sérica en pacientes con cambios en la masa muscular y peso, incluso la edad y otras áreas donde la estimación de la TFG con ecuaciones en base a Creatinina tiene limitaciones bien documentadas, sin embargo el costo y accesibilidad no siempre es factible.<sup>26</sup>

## Bibliografía

1. Chen J, Mao J. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr.* 2015;11(1):29-34. doi:10.1007/s12519-014-0534-5.
2. Mazas M. Henoch Schönlein purpura - What about new? *Rev Argentina Dermatología.* 2011;vol.92 no.(1):pp: 0-0.
3. Cáceres J, Fuentes Y, Romero B. Púrpura de Henoch-Schönlein. Reporte de 105 pacientes pediátricos. *Bolletín Médico Hosp Infant México Hospital Infant México.* 2006;Vol. 63:314-321.
4. Saulsbury F. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet.* 2007;369:25-27.
5. Davin J, Coppo R. Henoch – Schönlein purpura nephritis. *Nat Publ Gr.* 2014;10(10):563-573. doi:10.1038/nrneph.2014.126.
6. Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Reumatol.* 2012;20(4):5-15.
7. Ozen S, Ruperto N, Dillon M, Bagga A, Barron K, Davin J. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):936-941.
8. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):790-797.
9. Bluman J, Goldman R. Child Health Update Henoch-Schönlein purpura in children Limited benefit of corticosteroids. *Can Fam Physician.* 2014;60:1007-1009.
10. Roberts I. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy: an update. *Curr Opin.* 2013;22(3):281-286.
11. Yang Y, Chuang Y, Wang L., Huang H., Gershwin E, Chiang B. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):179-184.
12. Mccarthy H, Tizard J. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch–Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2010;169:643-650.
13. Cots JV. Púrpura de participación renal. *An Pediatr Contin.* 2012;10(3):121-126.
14. Shin J, Park J, Shin Y, Hwang D. Predictive factors for nephritis , relapse , and significant proteinuria in childhood Henoch – Schonlein purpura. *Scand Rheumatol Res Found.* 2006;(January 2005):56-60.
15. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(10):1901-1911.
16. Halling SE, Söderberg MP, Berg UB. Treatment of severe Henoch-Schönlein and immunoglobulin A nephritis. A single center experience. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):91-97.

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. *Arch Dis Child*. 2005;90(9):916-920.
18. Fernández M, Coll E, Ventura S, Bermudo C. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev del Lab Clínico*. 2011;4(1):50-62.
19. Salazar M, Parra I, Martínez M. Cistatina C como prueba de rutina para evaluar la función renal en pacientes pediátricos. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2015;49(2):193-200.
20. Panka H, Lakshmy R, Ruby G, Rakesh K. Cystatin C-based Glomerular Filtration Rate Estimating Equations in Early Chronic Kidney Disease. *INDIAN Pediatr*. 2014;51:262-264.
21. Biacofiore G, Paucci L, Cerutti E, Penno G. Cystatin C as a Marker of Renal Function Immediately after Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2007;13(3):465-466.
22. Laterza O, Price C., Scott M. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48(5):699-707.
23. Chen T, Lu Y, Wang W, Bian C, Cheng X. Elevated urinary levels of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in Henoch-Schonlein purpura patients with renal involvement. *PLoS One*. 2014;9(6):4-8.
24. Feng D, Huang W-Y, Hao S, et al. A single-center analysis of Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):15.
25. Inker L SC. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New Engl Jouna Med*. 2012;367(1):20-29.
26. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295-300.

# ANEXOS

## Anexo 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	CISTATINA C COMO PREDICTOR DE DAÑO RENAL, EN PACIENTES CON VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE HENOC SCHÖNLEIN)						
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno. Así mismo, la inclusión en este protocolo no representará ningún gasto para el paciente o tutores legales.						
Lugar y fecha:	Guadalajara, Jalisco, México;						
Número de registro:	En trámite						
Justificación y objetivo del estudio:	La Vasculitis por Inmunoglobulina A o Púrpura de Henoch Shonlein, es la vasculitis más frecuente en pediatría, con una incidencia anual en México de aproximadamente 13 a 22 casos por cada 100,000 niños. El pronóstico a largo plazo depende del involucro renal. Proponemos el uso de Cistatina C como un predictor temprano de daño renal en pacientes con Vasculitis por Inmunoglobulina A con el propósito de lograr una detección temprana de los pacientes en riesgo de daño renal y así poder mejorar su pronóstico funcional renal.						
Procedimientos:	Toma de muestra de sangre y examen general de orina al diagnóstico. Seguimiento por la consulta externa a las 4 y 12 semanas.						
Posibles riesgos y molestias:	Dolor, o sangrado leve al momento de la punción. Hematomas (moretes) en la piel						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Los resultados de este estudio representarán un avance en el conocimiento que permita en un futuro contar con una prueba de laboratorio útil para la detección temprana del daño renal en pacientes con diagnóstico de Vasculitis por Inmunoglobulina A o Púrpura de Henoch Shonlein						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No se requiere manejo terapéutico para su realización.						
Participación o retiro:	Es voluntario y decisión de los padres el ingreso al estudio, se recabará firma de aprobación para el seguimiento y aporte de datos futuros y se permitirá el retiro del protocolo en cualquier momento que el familiar lo solicite.						
Privacidad y confidencialidad:	Los resultados serán confidenciales guardando privacidad de los datos.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							
Beneficios al término del estudio:	Orientación sobre el o las áreas de mayor afección si así se solicita por el paciente.						

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Brenda Gabriela Manzur Iñiguez 8713312390

Colaboradores:

Dr. José Alberto Tlacuilo Parra. Teléfono: 3668-3030 ext. 32699

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx). Así mismo puede comunicarse al Comité Local de Ética en Investigación de la UMAE HP CMNO, Av. Belisario Domínguez 1000 Col. Independencia Oriente, 44340 Guadalajara, Jalisco. Teléfono 01 33 3617 0060.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

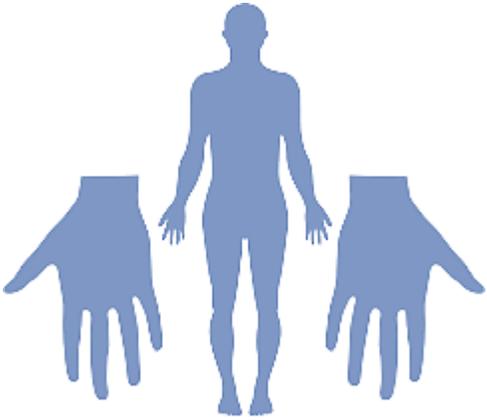
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**

## Anexo 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

<b>Nombre completo:</b>					
<b>NSS:</b>		<b>Sexo:</b>		<b>Edad:</b>	
<b>Peso:</b>		<b>Talla:</b>		<b>IMC:</b>	
<b>Clínica de adscripción:</b>		<b>Dirección:</b>		<b>Teléfono:</b>	
<b>Fecha de diagnóstico:</b>			<b>Fecha de captura de datos:</b>		
<b>SÍNTOMAS ABDOMINALES</b>	Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal	Complicaciones quirúrgicas	Otras (especifique):	
<b>SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS</b>	Encefalitis aséptica	Vasculitis de SNC	Hemorragia de SNC		
<b>DOLOR ARTICULAR</b>			Conteo articular 		
Número de articulaciones afectadas:					
En caso de pacientes masculinos <b>ORQUITIS</b>					
<b>ALTERACIONES RENALES EGO</b>	Hematuria microscópica	Hematuria macroscópica	Proteinuria:	Cilindros:	
Fecha:					
<b>LABORATORIOS</b> Fecha de realización:					
Hb	Hto	Plaq	Leu Tot Linf Neu	Colesterol	Triglicéridos
Urea	Creat	ALT	AST	FA	DHL
Alb	Glob	Proteína en orina de 24 hrs:			
<b>BIOPSIA RENAL</b>					

Fecha de realización:	I Lesiones glomerulares mínimas.		
	II Proliferación mesangial pura.		
	IIIa Proliferación mesangial focal con menos del 50 % de semilunas.		
	IIIb Proliferación mesangial difusa con menos del 50 % de semilunas.		
Hallazgo Histológico:	IVa Proliferación mesangial focal con 50 al 75 % de semilunas.		
	IVb Proliferación mesangial difusa con 50 al 75 % de semilunas.		
Número de laminilla	Va Proliferación mesangial focal con más del 75 % de semilunas.		
	Vb Proliferación mesangial difusa con más del 75 % de semilunas.		
	VI Lesión pseudomembranoproliferativa.		
<b>Cistatina C (basal)</b>	Fecha de la toma:	<b>Resultado:</b>	
	Fecha de procesamiento:		
<b>Estudios adicionales:</b> (Fecha de realización y resultado)			
<b>Tratamiento</b>	<b>AINE</b>	<b>ESTEROIDE</b>	<b>INMUNOGLOBULINA</b>
	Tipo: Dosis: Duración:	Tipo: Dosis: Duración:	Dosis: Duración:
<b>SEGUIMIENTO EN LA CONSULTA EXTERNA</b>			
	RESULTADO DE EGO	TENSIÓN ARTERIAL	CISTATINA C
4 SEMANAS			
3 MESES			
Otros			
<b>Resultados a largo plazo</b>			
A, normal (sin hipertensión y examen físico normal, orina y función renal); B, anomalías urinarias menores (examen físico normal con hematuria microscópica o proteinuria leve); C, enfermedad renal activa (hipertensión, proteinuria rango nefrótico o eGFR de <90 ml / min / 1,73 m); D, enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) o muerte.			
<b>Biopsia de piel</b>			
Fecha de realización: _____		Número de laminilla: _____	
Resultados:			

## CRONOGRAMA DE GANTT

### *CISTATINA C COMO PREDICTOR DE DAÑO RENAL, EN PACIENTES CON VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE HENoch SCHÖNLEIN)*

Actividad	Septiembre 2017	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero 2018	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Revisión de literatura	■	■														
Elaboración del protocolo	■	■														
Revisión del proyecto		■	■													
Aprobación por el comité			■													
Etapa de ejecución			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Elaboración de base de datos											■	■				
Captura y análisis de datos											■	■				
Elaborar el informe final													■	■	■	
Entrega de tesis															■	■

