



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**INP**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION

IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO PREDICTORES  
DEL DESARROLLO DE NEFROPATIA EN NIÑOS MEXICANOS  
CON PURPURA DE HENOC-SCHÖLEIN

## TRABAJO DE FIN DE CURSO

QUE PRESENTA:  
DR. DINO ROBERTO PIETROPAOLO CIENFUEGOS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

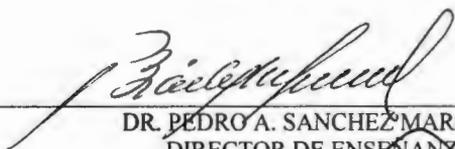
TUTOR DE TESIS:  
DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES



MEXICO, D.F.

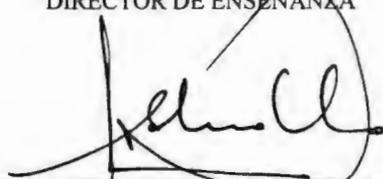
2005

IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO PREDICTORES DEL  
DESARROLLO DE NEFROPATIA EN NIÑOS MEXICANOS CON PURPURA  
DE HENOCH-SCHÖNLEIN



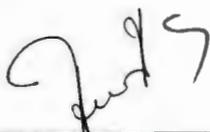
---

DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



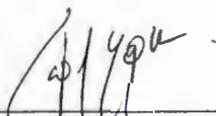
---

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



---

DR. FRANCISCO S. ESPINOSA ROSALES  
TUTOR DE TESIS



---

DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLÓN  
ASESOR EN METODOLOGÍA

INDICE



RESUMEN ESTRUCTURADO _____	PAG 1
ANTECEDENTES _____	PAG 2
JUSTIFICACION _____	PAG 9
OBJETIVOS _____	PAG 9
HIPOTESIS _____	PAG 10
MATERIALES Y METODOS _____	PAG 10
RESULTADOS _____	PAG 14
DISCUSION _____	PAG 17
ASPECTOS ETICOS _____	PAG 19
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS _____	PAG 20
ANEXOS _____	PAG 23

## **Identificación de Factores de Riesgo Predictores del Desarrollo de Nefropatía en Niños Mexicanos con Púrpura de Henoch-Schönlein**

Francisco Espinosa Rosales, Pedro Gutiérrez Castellón, Dino Roberto Pietropaolo Cienfuegos.

Departamentos de Inmunología y Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría.

### **RESUMEN ESTRUCTURADO**

**Justificación:** La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis más frecuente de la infancia, suele tener un curso benigno y su principal causa de morbilidad a largo plazo es la nefritis. Algunos estudios sugieren que el cuadro clínico inicial tiene relación pronóstica para el desarrollo de nefritis.

**Objetivos:** Determinar si existe una relación entre las manifestaciones iniciales de la PHS y el desarrollo de compromiso renal posterior en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) entre 1990 y 2000.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, comparativo de pacientes pediátricos con PHS de cualquier género y edades entre 1 mes y 18 años al diagnóstico. Como variables predictoras de nefritis se consideraron a la púrpura persistente, manifestaciones gastrointestinales y artritis severas, nefritis al inicio del padecimiento y el uso temprano de esteroides. La presencia de Nefropatía transitoria o persistente (leve o grave) al final del estudio fue la variable de desenlace. Se aplicó un análisis bivariado, así como un modelo multivariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar la significancia estadística.

**Resultados:** Se estudiaron 136 pacientes con edad promedio al diagnóstico de 82 meses ( $\pm 36.2$ ) por un tiempo de seguimiento promedio de 23.3 meses ( $\pm 22.7$ ). En nuestra serie, 36 (26%) sujetos evidenciaron algún grado de deterioro renal, de los cuales 19 (52.8 %) fueron al inicio del padecimiento y 4 (2.9 %) persistieron con afectación renal al final del estudio. La artritis se reportó en 68 (50%) y la púrpura en la totalidad de casos, de los cuales 48 (35%) fueron púrpura persistente. Los síntomas gastrointestinales severos ocurrieron en 27 (20%) pacientes. En el análisis bivariado, se encontraron significativos para el desarrollo de nefropatía subsecuente, la edad al diagnóstico ( $p=.006$ ), la púrpura persistente (OR 2.88; IC 95%: 1.63-5.10,  $p<.05$ ), la melena (OR 2.30; IC 95%: 1.30-4.10,  $p<.05$ ), la hematoquecia (OR 2.27; IC 95%: 1.22-4.24,  $p<0.05$ ) y el daño renal inicial (OR 6.43; IC 95%: 4.10-10.10,  $p<0.05$ ). Sin embargo, en un análisis multivariado, permanecieron con relevancia estadística sólo la púrpura persistente (OR 2.81;  $p = .046$ ) y la presencia de compromiso renal inicial (OR 87.0;  $p < .001$ ).

**Conclusiones:** La afectación renal y la púrpura persistente al inicio de la PHS demostraron ser las variables clínicas que predicen el desarrollo de Nefropatía durante el seguimiento de la enfermedad.

## **ANTECEDENTES**

El síndrome de púrpura aguda y artritis en niños fue descrito por primera vez por Schönlein en 1837 (1); por su parte, Henoch añadió su clásica descripción de 4 niños con lesiones cutáneas asociadas con dolor abdominal tipo cólico, hemorragia gastrointestinal y dolor articular en 1874. Desde entonces, se agregaron nuevas características a la enfermedad, hasta que Osler reportó un 50% de incidencia de nefritis. Publicaciones más recientes enfatizan la frecuencia de compromiso renal agudo y el desarrollo de nefritis crónica como una complicación residual (2).

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una forma característica de vasculitis de pequeños vasos que predominantemente afecta a los niños. Se caracteriza por púrpura no trombocitopénica, artritis, dolor abdominal y enfermedad renal (3).

Aunque los adultos pueden tener la PHS, el 75% de los casos ocurre antes de los 8 años de edad (4), teniendo como promedio los 5.9 años. De hecho, la PHS es la vasculitis más frecuente de la infancia. Aunque la causa es desconocida, un desencadenante infeccioso es sospechado por el hecho de que dos tercios de los pacientes reportan un antecedente de infección del tracto respiratorio superior en un promedio de 10 días antes del inicio de la PHS, así como por la variación estacional de la enfermedad, aunque ningún organismo predominante ha sido identificado. Se han reportado casos posterior a la vacunación para tifoidea, sarampión, cólera y fiebre amarilla. Además, la exposición a alérgenos en drogas o alimentos, la exposición al frío y las picaduras por insectos, han sido vinculadas al desarrollo de la PHS. Sin embargo, la etiología precisa de la enfermedad, permanece desconocida (5).

La incidencia de la PHS en la población de 2-14 años de edad es aproximadamente de 14 casos por 100,000 por año, según cifras reportadas por el subcomité para la clasificación de las vasculitis del Colegio Americano de Reumatología (CAR) (2). Otras publicaciones sitúan la incidencia general entre 13.5-18/100,000 niños/año (6, 7, 8).

La PHS se caracteriza desde el punto de vista histopatológico por una vasculitis de pequeños vasos (vénulas, capilares y arteriolas) y la presencia de depósitos de

complejos inmunes, predominantemente de IgA, a nivel vascular. El papel central de la IgA en la patogénesis de la PHS es enfatizado por la demostración de que en la mayoría de los pacientes hay niveles elevados de IgA sérica.

Las cuatro manifestaciones cardinales de la PHS son la púrpura palpable, artritis, compromiso gastrointestinal y la afectación renal. Sin embargo, fue hasta 1990 que el CAR desarrolló criterios para identificar esta entidad clínica de otras formas de arteritis sistémica, los cuales fueron obtenidos a partir de los datos clínicos y de laboratorio de 85 pacientes con diagnóstico de PHS, comparados con los de 722 pacientes diagnosticados con otras formas de vasculitis, por medio de un análisis univariado. Para propósitos de clasificación, un paciente con diagnóstico de PHS debe tener al menos 2 de los 4 criterios. (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios para diagnóstico de Púrpura de Henoch Schonlein

CRITERIO	DEFINICION
1. Púrpura palpable	Lesiones cutáneas hemorrágicas "palpables" ligeramente elevadas.
2. Edad < 20 años al inicio de la enfermedad	Pacientes de 20 años o menores al inicio de los primeros síntomas
3. Angina intestinal	Dolor abdominal difuso, empeora después de las comidas o el diagnóstico de isquemia intestinal, usualmente incluye diarrea sanguinolenta.
4. Biopsia: granulocitos en la pared	Cambios histológicos mostrando granulocitos en la pared de las arteriolas y vénulas

La presencia de 2 o más de los criterios anteriores produce una sensibilidad de 87.1% y una especificidad de 87.7% (presentando la más alta sensibilidad los 2 primeros criterios antes enunciados) (2). Especial énfasis merece la púrpura cutánea, considerada por algunos autores como la base para el diagnóstico (6) o el sine qua non de la PHS para otros (8). Cabe mencionar que la biopsia es raramente necesaria para el diagnóstico de la PHS en niños, pudiendo ser útil en adultos con objeto de descartar otros diagnósticos. Dos características de las descripciones originales de la enfermedad en la literatura, artritis y nefritis, fallaron en ser incluidas en el esquema de clasificación del ACR (2).

Típicamente, los pacientes debutan con inicio agudo de fiebre, púrpura palpable de las extremidades inferiores y nalgas, dolor abdominal, artritis y hematuria.

Las manifestaciones de la PHS varían con la edad. Los niños menores de la edad de 2 años tienen menor probabilidad que los niños mayores de desarrollar nefritis o complicaciones abdominales (3).

Los síntomas gastrointestinales aparecen en más de la mitad de los niños afectados. De estos, el más común es el dolor abdominal cólico que a menudo se asocia con vómitos. Las heces tienen sangre visible u oculta en más de la mitad de los pacientes. El fallo en el reconocimiento de este síndrome en niños con abdomen agudo puede conducir a una laparotomía innecesaria (9). El compromiso gastrointestinal en niños puede causar intususcepción, la cual raramente ocurre en adultos (3).

Otros órganos están raramente comprometidos, pero la afectación pulmonar puede manifestarse por hemoptisis y la afectación del sistema nervioso central puede resultar en sangramiento intracerebral y subaracnoideo.

El diagnóstico de la PHS depende de los hallazgos clínicos, de la historia, y en ocasiones, de la biopsia. No hay un test de laboratorio específico (6, 7, 8), aunque un nivel elevado de IgA sérica es sugestivo. El conteo sanguíneo completo puede revelar un valor de células hemáticas blancas normal o elevado y posible eosinofilia (5). Sin embargo, por definición, el diagnóstico de PHS requiere un conteo plaquetario normal (8).

Desde las primeras descripciones de la PHS, hace más de una centuria, la nefritis ha sido reconocida como la más preocupante de todas las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, siendo la más importante causa de morbilidad a largo plazo y mortalidad en estos pacientes. El compromiso renal en la PHS ha sido reportado que ocurre en casi el 40% de los pacientes (rango de 10-100%), pero la mayoría tienen anomalías urinarias menores (10), las cuales se traducen en hematuria microscópica y proteinuria "gruesa" o mayor de 40mg/m<sup>2</sup> por hora. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan enfermedad renal de estadio terminal, siendo el compromiso renal en la PHS una de las principales causas de insuficiencia renal crónica en la niñez (11). Por tanto, la progresión del compromiso renal se ha considerado que contribuye al pronóstico de la PHS. Algunos autores sitúan al desarrollo de la insuficiencia renal de estadio terminal en

el 1-5% de los niños afectados (4,6, 7, 12). Sin embargo, estudios en poblaciones menos seleccionadas, como el de Kokismies O. et al, que en una cohorte de 141 niños con PHS seguidos por un promedio de 7.2 años, sólo 39 pacientes desarrollaron afección renal, de los cuales sólo 3 sujetos persistían con enfermedad renal activa y/o insuficiencia renal (13); los datos anteriores tan diferentes parecen confirmar la importancia del tipo de población estudiada – seleccionada o no- en cada estudio.

Saulsbury F., en un estudio de seguimiento de 100 pacientes con edades entre 1-15 años con diagnóstico de PHS, vistos entre julio de 1979 y enero de 1999, encontró que la nefritis ocurrió en 40 (40%) individuos, de los cuales todos manifestaron hematuria macro o microscópica. Veinticinco de lo sujetos que desarrollaron nefritis (63%) cursaron además con proteinuria. Tres pacientes cumplieron criterios de síndrome nefrótico; igual número presentó insuficiencia renal aguda con elevaciones en las concentraciones de creatinina sérica. Además, 6 individuos manifestaron hipertensión arterial acompañando a hematuria o proteinuria, no se especifica si cumplieron criterios de síndrome nefrótico. Sólo un paciente progresó a enfermedad renal de estadio terminal, en un seguimiento de 5 semanas hasta 5 años (8).

El pronóstico de la enfermedad es excelente, en ausencia de afectación renal. La evolución es variable. A menudo la enfermedad es leve, persistiendo durante algunos días y manifestándose solo por artritis transitoria y algunas lesiones purpúricas. En los niños más gravemente afectados, el promedio de duración es de 4-6 semanas (9)

El tratamiento de la PHS no ha sido estudiado ampliamente. La mayoría de los pacientes, especialmente los niños, tienen un curso de la enfermedad autolimitado. Las drogas anti-inflamatorias no esteroideas pueden aliviar las artralgias pero pueden empeorar los síntomas gastrointestinales y deben evitarse en cualquier paciente con enfermedad renal (3). Otras publicaciones reportan que la dapsona tiene efectos benéficos en las manifestaciones cutáneas, gastrointestinales y articulares en adultos. A su vez, reportan a los corticosteroides como útiles para el dolor abdominal refractario (14) y los síntomas articulares (3).

En aquellos pacientes con daño renal grave, evidenciado por nefritis grave, se han reportado varios estudios no aleatorizados de tratamiento con altas dosis de metilprednisolona como terapia única (o junto con uroquinasa) (15) o acompañándose de inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida), con resultados alentadores para revertir el daño renal grave (10, 16, 17, 18). La limitación inherente de estos estudios es la falta de casos de control, dado lo pequeño del tamaño de las muestras.

Dado que la glomerulonefritis asociada a la PHS es altamente variable en su naturaleza y puede profundamente influenciar el pronóstico clínico, se han revisado en forma retrospectiva varias series de casos en busca de características pronósticas para identificar pacientes de alto riesgo de desarrollar enfermedad renal de estadio terminal. La presentación clínica, en especial el grado de afección renal al inicio, y las expresiones histológicas de la nefritis son los más útiles pronosticadores, pero ninguno es completamente confiable (19,8). Otros autores consideran que es controversial en que medida hay correlación entre la intensidad de las manifestaciones extra-renales iniciales y la severidad de la Nefropatía (20).

Un estudio de seguimiento promedio de 23.4 años a partir del inicio de la enfermedad en 78 sujetos con nefritis por PHS entre 1962 y 1969, efectuado por Goldstein Amanda R. et al. (1992), coincide en la importancia de las características clínicas renales e histológicas iniciales de la enfermedad como predictores generales, 44% de los pacientes con mayor severidad al inicio (grados 3-5) tuvieron un peor pronóstico en comparación al 13% de aquellos con Nefropatía leve al inicio del padecimiento. Sin embargo, encontraron un pobre valor predictivo individual, ya que hubo pacientes con deterioro renal grave a pesar del inicio leve de su enfermedad de manera que sugieren un seguimiento en todos los pacientes con nefritis por PHS de al menos 5 años (21).

Por su parte, el grupo de Ronkainen J. et al (2002), en un estudio retrospectivo de seguimiento de 24 años en 47 niños con este padecimiento, diagnosticados entre 1964-83, encontraron que si no se desarrollan síntomas renales dentro del primer mes del inicio de la PHS es muy probable que el pronóstico renal sea bueno, ya que todos los pacientes con sólo síntomas extra-renales al inicio de la enfermedad

tuvieron un buen pronóstico durante el período de seguimiento. En cambio, el 35% (9/20) de los niños que debutaron con nefritis, nefrosis o ambas tuvieron hipertensión y/o deterioro de la función renal, a diferencia del 72% (13/18) de pacientes que permanecieron saludables y que al inicio de la enfermedad sólo mostraron hematuria y/o proteinuria (22). Este estudio no hace referencia a la población de individuos que su cuadro inicial fue grave o prolongado por más de un mes.

Tampoco se ha logrado consenso en relación al desarrollo de afectación renal de grado variable en sujetos sin evidencia de daño renal al inicio, así como en cuanto a la eficacia del uso de esteroides para la prevención del desarrollo de compromiso renal. En un estudio prospectivo de una cohorte de 194 pacientes con edad promedio de 6.3 años, efectuado por Yoshitsugu K. et al. (1998), con objeto de analizar los factores pronósticos para desarrollo de compromiso renal, se les efectuó un seguimiento promedio de 14.5 +/- 12.3 meses, encontrándose que los síntomas abdominales graves (sangre en heces), púrpura persistente (lesiones cutáneas de más de un mes de duración) y disminución de la actividad del factor XIII de la coagulación se correlacionaron con el desarrollo de compromiso renal posterior, al reportar un riesgo relativo de 3.26, 11.53 y 2.27, respectivamente (11). También se encontró en este estudio que los esteroides administrados al inicio de la enfermedad previenen el desarrollo de afectación renal.

Por otra parte, Counahan R. et al. (1977) encontraron que el pronóstico renal de una cohorte de 88 pacientes que desarrollaron nefritis, estudiados durante un promedio de 9.9 años, no estuvo fuertemente asociado a la edad de la presentación de la enfermedad o a la recurrencia del exantema (23).

Sano Hitomi et al (2002), evaluaron retrospectivamente un grupo de 134 pacientes con edades promedio de  $6.3 \pm 2.4$  años y diagnóstico de PHS, durante un rango de 8 meses a 9 años, encontrando que 65 pacientes (49%) desarrollaron compromiso renal de diverso grado; en un análisis multivariado determinaron que los síntomas abdominales graves (OR = 1.74, p 0.014), la púrpura persistente (OR = 2.07, p 0.0719) y la edad  $\geq 4$  años (OR = 4.94, p 0.049) fueron factores asociados para el compromiso renal (24).

Dos estudios más, reportados en la literatura médica internacional (uno de ellos de tipo prospectivo, aleatorizado) apoyan el uso de esteroides en la prevención de compromiso renal de pacientes que debutaron sin evidencia de afección de dicho órgano (25 y 26). Sin embargo, el grupo de Saulsbury, en base a un estudio de tipo retrospectivo no aleatorizado, encuentra resultados contrarios (27) que suscitaron controversia, manifestada en cartas enviadas al editor (28). Al margen de los datos no concluyentes, se necesitan amplios estudios prospectivos multicéntricos para comprobar la eficacia de los esteroides en la prevención de la afectación renal.

En una revisión de Nefropatía por PHS y su correlación clínico/patológica, efectuada en el Instituto Nacional de Pediatría durante los años de 1979-1988 (29), se revisaron 101 pacientes (edades entre 7 meses y 18 años) con este diagnóstico, de los cuales 49 presentaron algún grado de Neuropatía. Treinta y dos de estos individuos tuvieron hematuria con o sin proteinuria en rango nefrótico, teniendo toda una evolución favorable. Sin embargo, 8 de 9 individuos que inicialmente presentaron un cuadro combinado de síndrome nefrítico/nefrótico/insuficiencia renal, evolucionaron hacia la insuficiencia renal terminal, lo cual reafirma lo reportado en otros estudios, en relación a que los cuadros renales iniciales más graves son los que presentan un mayor deterioro renal a largo plazo. En el estudio en mención no se consideró a las manifestaciones extra-renales como probables factores de riesgo para el desarrollo de compromiso renal.

## **JUSTIFICACION**

Dada la probable importancia de las manifestaciones iniciales de la púrpura de Henoch-Schönlein como factores predictores de desarrollo de nefritis y compromiso renal a largo plazo, consideramos importante el indagar si en nuestra población de pacientes afectados con esta patología existe algún signo o síntoma que nos permita detectar en forma temprana aquellos pacientes que desarrollarán daño renal.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si existe una relación entre la presentación inicial de las manifestaciones de la púrpura de Henoch-Schönlein y el desarrollo de compromiso renal posterior en los pacientes que acudieron al INP por esta enfermedad entre 1990 y 2000.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar si la persistencia de las lesiones purpúricas por más de un mes a partir del inicio de la enfermedad tiene relación con el desarrollo de nefritis.
2. Determinar si las manifestaciones severas de afectación gastrointestinal en la Púrpura de Henoch-Schönlein están vinculadas al desarrollo de nefritis.
3. Conocer si existe una relación entre la presencia de artritis severa al inicio de la enfermedad y el desarrollo de nefritis.
4. Determinar si las manifestaciones de compromiso renal durante el primer mes de la enfermedad están relacionadas con la presencia de afección renal persistente.
5. Conocer si la administración de esteroides al inicio de la enfermedad se asocia con una menor incidencia de nefritis a largo plazo.

## **HIPOTESIS**

La persistencia de lesiones purpúricas, las manifestaciones gastrointestinales severas, la presencia de artritis severa, el compromiso renal durante el primer mes y el uso de esteroides, constituyen factores que inciden significativamente sobre el desarrollo de nefritis o deterioro renal persistente en niños con Púrpura de Henoch.

## **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**

Se trató de un estudio de tipo observacional, comparativo, retrospectivo y longitudinal, de seguimiento de una cohorte.

## **MATERIAL Y METODOS**

**Población objetivo:** población infantil mexicana de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de PHS.

**Población elegible:** se incluyeron en el estudio todos los niños que reunieron criterios diagnósticos de PHS atendidos en el Servicio de Inmunología del INP entre 1990-2000

### **Calculo del tamaño muestral**

Considerando el estudio de Sano Hitomi y colaboradores donde se considera que las manifestaciones gastrointestinales graves tienen un OR asociado de 1.74, la persistencia de la púrpura de 2.07, la edad > de 4 años de 4.04 y de acuerdo a la fórmula para estudios comparativos de proporciones, descrita por Rosner y colaboradores  $\{n: [2 * (P * Q) * (Z\alpha + Z\beta)^2] / (p_1 + p_2)^2\}$ , se considera que se requería de un mínimo de 65 pacientes para asegurar un poder de las conclusiones del 80%, considerando un error alfa de 0,05 y un error beta de 0.20

### **Criterios de inclusión**

1. Edad de 1 mes a 18 años
2. Cualquier género

3. Diagnóstico de PHS que hayan sido vistos a partir del primer mes de inicio de su enfermedad en el INP

#### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con otras enfermedades agudas o crónicas asociadas en el tiempo del diagnóstico inicial de PHS (y no relacionadas como factores desencadenantes de la PHS)
2. Aquellos pacientes cuyo expediente no tuvo al menos el 80% de la información a recabar

#### **Criterios de eliminación**

1. Pacientes que no hayan completado al menos 6 meses de seguimiento en el INP a partir del momento del diagnóstico de PHS
2. Pacientes que durante el período de estudio hayan reunido criterios diagnósticos de otras entidades clínicas (por Ej. LES, leucemia, etc.) relacionadas al diagnóstico diferencial.

#### **Descripción del estudio**

Se obtuvo en el archivo clínico una relación de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de PHS en el período de estudio por medio de la base electrónica de datos del Instituto Nacional de Pediatría; la información consignada en dichos expedientes se extrajo por medio de una ficha de recolección de datos previamente elaborada (ver anexo), que fue posteriormente accesada a una base de datos elaborada por medio del programa computacional SPSS versión 12.0.

#### **Variables en el estudio**

##### **Variables dependientes**

Nefropatía por Henoch-Schonlein

**Leve:** hematuria micro o macroscópica y/o proteinuria menor de 100 mg/dL en un examen general de orina ó <1 gramo/m<sup>2</sup>/día en la recolección de proteínas en orina de 24 hrs. Se sub-dividirá en:

a) Leve transitoria: Nefropatía leve de menos de 3 meses de duración a partir del inicio de la enfermedad.

b) Leve persistente: Nefropatía leve de más de 3 meses de duración a partir del inicio de la enfermedad.

**Severa:** Proteinuria aislada >1 gramo/m<sup>2</sup>/día o síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, combinación de ambos, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica. Se sub-dividirá en:

a) Grave transitoria: Nefropatía grave de menos de 3 meses de evolución a partir del inicio de la enfermedad

b) Grave persistente: Nefropatía grave de más de 3 meses de evolución a partir del inicio de la enfermedad

### **Variables independientes**

Púrpura persistente (más de un mes de duración a partir del inicio)

Manifestaciones Gastrointestinales severas: (hematoquecia, enterorragia, hematemesis, invaginación o perforación intestinal relacionadas al cuadro clínico de PHS)

Artritis severa: (artritis de una o más articulaciones que imposibilita la deambulación)

Nefritis (leve o severa) inicial

Administración de esteroides durante el primer mes del diagnóstico de la enfermedad.

### **Definiciones operacionales**

**Púrpura de Henoch-Schönlein:** se hará el diagnóstico en aquellos individuos que presenten púrpura palpable aunado 1 o más de los siguientes criterios: edad menor de 20 años, angina intestinal o biopsia de lesiones purpúricas en cualquier

sitio anatómico en la que se evidencien granulocitos en la pared de los vasos sanguíneos.

**Nefritis inicial:** se considerará como tal a la presencia de hematuria macro o microscópica con o sin proteinuria, o datos de función renal alterada durante el primer mes a partir del inicio de la enfermedad.

**Hematuria microscópica:** presencia de 5-10 células hemáticas por campo de gran aumento en la microscopia de luz de orina centrifugada

**Proteinuria:** detección de albúmina en tira urinaria reactiva de al menos 1+ (30 mg/dl) o el mismo valor en la recolección de proteínas en orina de 24 hrs.

**Oliguria:** gasto urinario <300 mL/m<sup>2</sup>/24 hrs. (escolares), ò <0.5 ml/Kg./HR (pre-escolares), ò <1.0 ml/Kg./hr. en lactantes.

**Hipertensión arterial:** presión arterial diastólica >95 percentil para su edad, género, estatura y peso.

**Depuración de creatinina normal:** ≥90 mL/min./1.73 m<sup>2</sup>

**Depuración de creatinina con deterioro leve:** <90 ≥60 mL/min./1.73 m<sup>2</sup>

Depuración de creatinina con deterioro grave: <60 mL/min./1.73 m<sup>2</sup>

**Síndrome nefrítico:** hematuria macro o microscópica más al menos 2 de los siguientes criterios: hipertensión arterial, oliguria o depuración de creatinina disminuida.

**Síndrome nefrótico:** proteinuria >1 gramo/m<sup>2</sup>/día, hipoalbuminemia con o sin edema, y depuración de creatinina en rangos normales.

**Síndrome nefrítico/nefrótico/insuficiencia renal:** pacientes con manifestaciones de ambos cuadros clínicos ya definidos.

**Deterioro renal grave (insuficiencia renal) (IR):** Ccr<60 mL/min./1.73 m<sup>2</sup> (30 y 31).

## RESULTADOS

### Hallazgos clínicos

Se incluyeron un total de 136 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de 242 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de PHS. Se excluyeron 106 expedientes por tener más de un mes de evolución al diagnóstico o no tener la información mínima necesaria.

Se realizó un análisis estadístico de la información recabada a través de los paquetes STATA 8.0 y SPSS versión 12.0 para windows. En la tabla 1, se pueden observar las características demográficas de la población incluida. El paciente de menor edad tenía 12 meses. El 55% de los casos ( $n = 75$ ) fueron niñas. El tiempo promedio de seguimiento después del diagnóstico fue de 23.3 meses ( $\pm 22.7$ ). Solamente 36 (26.5%) pacientes de los 136 incluidos, desarrollaron daño renal durante el seguimiento, de los cuáles, 19 (52.8%) tenían manifestaciones de involucro renal desde el diagnóstico. Cuatro (2.9%) pacientes persistían con manifestaciones renales en la última evaluación clínica. Es necesario puntualizar que de este último grupo, 3 pacientes tenían una Nefropatía leve (hematuria microscópica y/o proteinuria en rango no nefrótico) y sólo 1 con proteinuria en rango de síndrome nefrótico. El 65% ( $n = 88$ ) de los pacientes cursó con algún grado de afectación gastrointestinal, de los cuales 45% ( $n = 61$ ) corresponden a los casos leves y el 20% ( $n = 27$ ) a los casos severos. La artritis se reportó en 68 individuos (50%), de los cuáles 49 (36%) y 19 (14%) correspondieron a los casos leves y severos, respectivamente. Todos los pacientes incluidos cursaron con púrpura palpable. En 48 de ellos se catalogó como persistente.

Setenta y tres pacientes (54%) recibieron algún tipo de esteroide como tratamiento, la mayoría (84%) con dosis equivalentes de prednisona de 0.5-1.0 mg/kg/día y durante un tiempo promedio de 3.7 meses ( $DS \pm 7.2$ ). Los sujetos con datos de afectación renal persistente recibieron esteroides por tiempo más prolongado (tiempo máximo de hasta 48 meses).

**Tabla 1** Rasgos clínicos en 136 niños con HSP

Rasgo	Número (n) (%)
Género Femenino	75 (55%)
Edad promedio al diagnóstico	82 ( $\pm$ 36 meses)
Tiempo promedio de seguimiento	23 ( $\pm$ 22 meses)
Daño renal durante el seguimiento	36 (26 %)
Daño renal al final del seguimiento	4 (3%)
Afectación gastrointestinal	88 (65%)
Afectación gastrointestinal severa	27 (20%)
Artritis	68 (50%)
Artritis severa	19 (14%)
Púrpura palpable	136 (100%)
Púrpura persistente	48 (35%)
Uso de esteroides	73 (14%)

### Análisis bivariado

En la tabla 2, se muestran los resultados del análisis bivariado. Se encontró una correlación positiva entre la edad de presentación de la PHS y el riesgo de desarrollar alteraciones renales ( $p= 0.01$ ). Otros datos asociados en forma estadísticamente significativa al desarrollo de daño renal son la existencia de púrpura persistente (OR 2.88; IC 95%: 1.63-5.10,  $p<0.001$ ), melena (OR 2.30; IC 95%: 1.30-4.10,  $p= 0.01$ ), hematoquecia (OR 2.27; IC 95%: 1.22-4.24,  $p = 0.02$ ) y el daño renal inicial (OR 6.43; IC 95%: 4.10-10.10,  $p<0.001$ ).

**Tabla 2** Factores incluidos en el análisis bivariado para desarrollo de Nefropatía por PHS al seguimiento

Factor	Grupo con daño renal	Grupo sin daño renal	OR (IC95%)	p
Edad en meses ( $x \pm d.s.$ )	96 $\pm$ 40.5	76.9 $\pm$ 33.3	No calculable	.006
Genero Masculino (%)	41.7	46.0	.84 (.39 a 1.8)	.65
Artritis Grave (%)	3.7	10.3	1.0 (0.9 a 2.3)	.71
Púrpura persistente (%)	58.3	26.0	2.9 (1.63 a 5.1)	.0001
Daño renal inicial (%)	14.0	0.7	6.4 (4.1 a 10.1)	<.0001
Melena (%)	22.2	7.0	2.3 (1.3 a 4.1)	.012
Enterorragia (%)	0.7	0.0	No calculable	.09
Invaginación (%)	0.0	0.0	No Calculable	
Hematemesis (%)	0.0	4.0	No Calculable	1.33
Hematoquecia (%)	4.4	3.7	2.3 (1.2 a 4.2)	.028
Tratamiento esteroideo temprano (%)	69.4	47.0	2.6 (1.1 a 5.8)	.02

### **Análisis multivariado**

En un análisis multivariado, utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox y considerándose como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.10$  (ver tabla 3), permanecieron con relevancia para el desarrollo de compromiso renal, la púrpura persistente (OR 2.81;  $p = 0.046$ ) y la presencia de compromiso renal inicial (OR 87.0;  $p < 0.001$ ). La edad (OR .99;  $p = 0.11$ ) tuvo una tendencia a la significancia estadística en este modelo pero no se consideró en la valoración final. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio no se pudo considerar en el análisis la administración de esteroides como predictor del desarrollo de afectación renal (variable confusora).

**Tabla 3** Factores significativos en el análisis multivariado para desarrollo de Nefropatía por PHS al seguimiento

Factor	Coficiente B	E.S. Coef. B	P	OR (IC95%)
Edad (meses)	-.011	.007	.113	.989
Púrpura persistente	0.951	.529	.072	2.589
Nefritis inicial	4.354	1.068	< .001	77.805
Constante	-7.589	2.290		

## DISCUSION

En nuestra serie de pacientes, las frecuencia de presentación de los síntomas cardinales de la PHS fue similar a las reportadas en otras publicaciones (púrpura palpable en el 100%, artritis en el 50%, afectación gastrointestinal severa en el 20% y deterioro renal total en el 28% de los casos) extensas (7 y 8). Sigue siendo una preocupación central en esta enfermedad la posibilidad de predecir mediante marcadores clínicos y/o de laboratorio que sean baratos y accesibles, el desarrollo de compromiso renal subsiguiente. Dado que una amplia evidencia previa ha demostrado que la presencia de compromiso renal inicial parece ser importante en el posible deterioro renal al seguimiento (21, 22, 23, 29 33), en especial para los casos que debutan con datos de afectación renal severa (combinación de síndrome nefrótico/nefrítico), decidimos agregar en el análisis estadístico al compromiso renal inicial como variable predictora de daño renal. En este sentido, nosotros encontramos que la presencia de daño renal inicial, la púrpura persistente y los síntomas gastrointestinales severos demostraron ser factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de deterioro renal al seguimiento en el análisis bivariado, en forma coincidente a como lo han reportado otros estudios (11 y 24), datos clínicos que parecen expresar la severidad de la vasculitis al inicio de la enfermedad. Sin embargo en el análisis multivariado sólo el compromiso renal inicial (con un alto valor de significancia en ambos modelos) y la púrpura persistente demostraron tener independencia estadística. A diferencia del estudio realizado por Sanc H. et al (24), en donde se encontró como relevante en el análisis multivariado para predecir daño renal, una edad mayor a los 4 años, en nuestra serie de pacientes la edad resultó significativa sólo en análisis bivariado, siendo excluida como relevante en el modelo multivariado, de tal forma que no podemos afirmar que, aunque haya una tendencia, la edad mayor se correlacione con el desarrollo de afectación renal. Todos estos datos en forma conjunta parecen enfatizar la importancia de las manifestaciones clínicas y el urianálisis al inicio de la enfermedad como predictores del desarrollo de Nefropatía al seguimiento, así como la realización de urianálisis periódicos de control, en especial de los sujetos con daño renal inicial, hasta asegurarse de la

normalización de tales parámetros de laboratorio. En relación a la terapéutica, es aceptado el uso de los corticosteroides en la resolución más rápida de los síntomas gastrointestinales y de la artritis (8) pero sigue siendo de gran controversia si el uso de tales drogas resuelve la afectación renal o si previene su desarrollo (8,11, 25, 27), principalmente, debido a la falta de ensayos clínicos controlados con un diseño metodológico adecuado así como a la heterogeneidad clínica de los pacientes tratados. Dado la naturaleza retrospectiva del presente estudio, no se pueden extraer conclusiones en relación al papel de los esteroides en la afectación renal, tanto en la fase inicial de la enfermedad, como en la nefritis tardía, en especial debido a que probablemente aquellos pacientes con datos clínicos de vasculitis severa fueron, en forma preferencial, los que recibieron este tipo de tratamiento. Se requieren ensayos clínicos controlados, aleatorizados para intentar responder a esta interrogante. Sin embargo, hay evidencia de que las altas dosis de esteroides, utilizadas en conjunto con el uso de inmunosupresores, pueden ayudar en el tratamiento de los casos más severos de afectación renal por PHS (10). Dentro de las limitaciones que rodean el presente trabajo cabe destacar lo corto del período de seguimiento, en comparación con estudios de hasta 24.1 años (13, 22, 23, 32), en donde se reporta que la severidad de los síntomas renales al inicio de la enfermedad probaron ser un buen factor pronóstico del compromiso renal a largo plazo, aunque parece haber un patrón individual en el curso natural de la PHS (22), de forma que sólo el seguimiento adecuado por periodos prolongados de los pacientes con afectación renal, en especial los casos severos, permite asegurarse de la resolución de la afectación renal o de la instauración de medidas terapéuticas oportunas.

## **ASPECTOS ETICOS**

Para esta investigación no se requirió consentimiento escrito por parte de los sujetos involucrados, ya que se trató de un estudio retrospectivo y la información fue obtenida directamente del expediente clínico. El manejo de los resultados y su análisis fue de estricta confidencialidad por parte de los investigadores a cargo del estudio.

## **FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Ver anexo 1



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Allen, Donald M., Anaphylactoid Purpura in Children (Schönlein-Henoch Syndrome). *American Journal of Diseases of Children*, 1960 vol. 99: 147-149.
2. Mills, John A., et al, The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Henoch-Schönlein Purpura. *Arthritis and Rheumatism*. Vol. 33, No. 8 (august 1990):1114-1121.
3. Rich, Robert R., et al, *Clinical Immunology Principles and Practice*. Mosby International Limited, vol. Two, 2001: 67.1-67.24.
4. Langford, Carol A., Vasculitis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2003 vol. 111:S602-12.
5. Kraft, Debra M., Henoch-Schönlein Purpura: a Review. *American Family Physician*, August 1998: 1-6.
6. Tizard E J. Henoch-Schönlein púrpura. *Current Paediatrics*, 2002; 12: 575-580.
7. Tizard E J. Henoch-Schönlein púrpura. *Archives of Disease in Childhood*, 1999; 80 (4): 380-383.
8. Saulsbury Frank T. Henoch-Schönlein purpura in Children: Report of 100 Patients and Review of the Literature, 1999; 78 (6): 395-409.
9. Behrman, Richard E., et al. *Nelson Tratado de Pediatría*. McGraw-Hill Interamericana, 1997 Vol. 1: 848-850.
10. Singh, Surjit, et al. Severe Henoch-Schönlein Nephritis: Resolution With Azathioprina and Steroids. *Rheumatology International*, 2002, vol. 22: 133-137.
11. Kaku, Yoshitsugu, et al. Renal Involvement in Henoch-Schönlein Purpura: A Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *Kidney International*, 1998 Vol. 53: 1755-1759.
12. Davin Jean-Claude, et al. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis: an Update. *European Journal of Pediatrics*, 2001; 160: 689-695.
13. Kokismies O, et al. Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Archives of Diseases in Childhood*. 1981 Jun; 56(6):482-4.
14. Rostoker G. Schönlein-Henoch Purpura in Children and Adults: Diagnosis, Pathophysiology and Management. *BioDrugs*, 2001; vol.15 (2):99-138.

15. Kawasaki Y., et al. Efficacy of Methylprednisolone and Urokinase pulse therapy for severe henoch-Schönlein Nephritis. *Pediatrics*, 2003 April; 111(4): 785-9.
16. Foster, Bethany J., et al. Effective Therapy for Henoch-Schönlein Purpura Nephritis With Prednisone and Azathioprine: A Clinical and Histopathologic Study. *Journal of Pediatrics*, 2000 March; vol. 136 (3):370-5.
17. Flynn J.T.; et al. Treatment of Henoch-Schönlein Purpura Glomerulonephritis in Children With High-dose Corticosteroids Plus Oral Cyclophosphamide. *American Journal of Nephrology*, 2001 March-April; 21(2): 128-33.
18. Singh S., et al. Severe Henoch-Schönlein Nephritis: Resolution With Azathioprine and Steroids. *Rheumatology International*, 2002 August; 22(4):133-7.
19. Austin H.A., et al. Henoch-Schönlein Nephritis: Prognostic Features and the Challenge of Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, 1983; 2(5):512-20.
20. Rai A., Nast C, et al. Henoch-Schönlein purpura Nephritis. *Journal of American Society of Nephrology*. 1999; vol. 10: 2637-2644.
21. Goldstein, Amanda R., et al. Long Term Follow-up of Childhood Henoch-Schönlein Nephritis. *The Lancet*, 1992 february; vol. 339: 280-82.
22. Ronkainen J., Nuutinen M. Et al. The adult Kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360: 666-70.
23. Counahan R., Meadow SR., et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in Children. *British Medical Journal*, 1977 (2): 11-14.
24. Sano Hitomi, et al. Risk Factors of Renal Involvement and Significant Proteinuria in Henoch-Schönlein Purpura. *European Journal of Pediatrics*, 2002; 161: 196-201.
25. Layton, Katherine. Steroids Prevent Delayed Renal Disease in Henoch-Schönlein Purpura. University of Michigan Department of Pediatrics Evidence-Based Pediatrics Web-site, 1998.
26. Mollica, F., et al. Effectiveness of Early Prednisone Treatment in Preventing the Develop of Nephropathy in Anaphylactic Purpura. *European Journal of Pediatrics*, 1992; 151: 140-144.

27. Saulsbury, Frank T. Corticosteroid Therapy Does Not Prevent Nephritis in Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatric Nephrology*, 1993;7: 69-71.
28. Mollica, F. Corticosteroid Therapy Does Not Prevent Nephritis in Henoch-Schönlein Purpura. *Pediatric Nephrology*, 1994; vol. 8(1):131 (correspondence to editor).
29. Desinor Mompoin, Olbeg Ivan, et al. Nefropatía y Correlación clínico/Histopatológica en la Púrpura de Henoch-Schönlein. Tesis para obtener el título de especialista en pediatría. 1990, Instituto Nacional de Pediatría. México.
30. Gunn, Veronica L.; Nechyba, Christian. Et al. *The Harriet Lane Handbook*. Mosby editors, 2002. 16th edition, Philadelphia, USA.
31. Hay, William W. et al. *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. The McGraw Hill editors, 2003. 16<sup>th</sup> edition, USA.
32. Stewart M, Savage JM. Et al. Long term prognosis of Henoch-Schönlein Purpura in an unselected childhood population. *European Journal of Pediatrics*. 1998; 147: 113-115
33. Schärer K. Krmar U. Et al. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatric Nephrology*. 1999; 13: 816-823

INP  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
DOCUMENTACIÓN

## ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

### DATOS GENERALES

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha Dx: \_\_\_\_\_

### CUADRO CLINICO INICIAL

Artritis: Leve: \_\_\_\_\_ Grave: \_\_\_\_\_ No especifica: \_\_\_\_\_  
Púrpura: no persistente: \_\_\_\_\_ Persistente: \_\_\_\_\_ No especifica: \_\_\_\_\_  
Gastroint: Leve: \_\_\_\_\_ \*Grave: \_\_\_\_\_ No especifica: \_\_\_\_\_  
\*Melenas: \_\_\_\_\_ Hematoquezia: \_\_\_\_\_ Enterorragia: \_\_\_\_\_  
Invaginación: \_\_\_\_\_ Otras: \_\_\_\_\_  
Esteroides: No: \_\_\_\_\_ Si: \_\_\_\_\_ temprano: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_  
Tiempo: \_\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_ Tardío: \_\_\_\_\_  
Nefritis inicial: si: \_\_\_\_\_ Leve: \_\_\_\_\_ Grave: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

### SEGUIMIENTO

Sin daño renal: \_\_\_\_\_  
Nefropatía leve transitoria: No: \_\_\_\_\_ \*Si: \_\_\_\_\_  
\*Hematuria: \_\_\_\_\_ Proteinuria: \_\_\_\_\_  
Nefropatía leve persistente: No: \_\_\_\_\_ \*Si: \_\_\_\_\_  
\*Hematuria micro: \_\_\_\_\_ macro: \_\_\_\_\_ Proteinuria: \_\_\_\_\_  
Nefropatía grave transitoria: No: \_\_\_\_\_ \*Si: \_\_\_\_\_  
\*Proteinuria: \_\_\_\_\_ S. nefrítico: \_\_\_\_\_ S. nefrótico: \_\_\_\_\_  
S. nefri-nefrò-IRA: \_\_\_\_\_  
Nefropatía grave persistente: No: \_\_\_\_\_ \*Si: \_\_\_\_\_  
\*Proteinuria: \_\_\_\_\_ S. nefrítico: \_\_\_\_\_ S. nefrótico: \_\_\_\_\_  
S. nefri-nefrò-IRA: \_\_\_\_\_ IRC: \_\_\_\_\_