

Glomerulonefritis Aguda Postinfecciosa

Ronald Armando Noguera-Valverde*

Objetivos

1. Identificar y enumerar las características clínicas del paciente con glomerulonefritis aguda postinfecciosa.
2. Describir la fisiopatología de la glomerulonefritis aguda post-infecciosa.
3. Describir el manejo del paciente pediátrico con glomerulonefritis aguda postinfecciosa.

Introducción

Las glomerulonefritis postinfecciosas corresponden a un grupo de trastornos mediados inmunológicamente que causan inflamación del glomérulo; se describe que también pueden afectar otras estructuras del riñón.¹ Existen diferentes agentes infecciosos capaces de inducir esta reacción inflamatoria; el más frecuente es el *Streptococcus pyogenes*, de aquí que el tipo más característico co-

* Doctor en Medicina, Especialista en Pediatría, Hospital Nacional de Niños y UdeCR. Profesor de Pediatría UACA Y U Hispanoamericana. Médico Asistente Especialista Servicio de Pediatría y Emergencias Hospital Dr. Max Peralta Jiménez CCSS. Correo electrónico: moquera@ice.co.cr

1. Chadban SJ and Atkins RC. "Glomerulonephritis". Lancet 2005;365:1797-806

rresponde a la glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE). Por demás es la causa principal del síndrome nefrítico agudo en niños.²

Epidemiología

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se ha reportado que la enfermedad ocurre también en forma epidémica. No hay un registro preciso de la prevalencia, ya que la hospitalización del paciente depende de los protocolos de manejos de los diferentes centros médicos o de la aparición de complicaciones. La enfermedad se presenta más frecuentemente en niños entre 2 y 6 años de edad con historia reciente de faringitis o piodermitis (impétigo). Los niños de países en vías de desarrollo o los que viven en condiciones de pobreza, aun en países desarrollados, presentan un riesgo aumentado; en estos últimos, en general, han tendido a disminuir los casos en los últimos años. Se ha descrito que el hacinamiento y las malas condiciones sanitarias se asocian a un aumento en la prevalencia de infecciones estreptocócicas, lo que lleva a la aparición de casos epidémicos de GNAPE.³ Los autores mencionan que el riesgo de epidemia se puede presentar cuando hay una prevalencia mayor al 30% de portadores del estreptococo en la población en riesgo y aislamiento de una misma cepa en más de un tercio de todos los cultivos de las cepas clasificadas. En Chile se reporta una incidencia de 6.2 casos por 100000 habitantes durante un periodo endémico (entre 1980 y 1983) y de 13.2 casos por 100000 habitantes durante un periodo epidémico entre 1984 y 1989.⁴ En Costa Rica se ha reportado una tasa de incidencia anual de 0.62 casos por 1000 habitantes para la zona atlántica del país, correspondiente al periodo entre los años 1978-1985, lo que representó un 0.35% de los egresos hospitalarios en la región y 2.6% de los egresos del servicio de Pediatría del Hospital de la región.⁵ Estos autores encontraron picos de incidencia en la época seca asociados a piodermitis y los casos durante la época

2. Madrigal G. "Glomerulonefritis aguda posinfecciosa". E. Madrigal G (compilador) *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. Editorial Universidad de Costa Rica. San Pedro, 1999. p.413-420.
3. Berrios X *et al.* "Post-streptococcal atufe glomerulonephritis in Chile-20 years of experience. *Pediatr Nephrol* 2004;19:302-312.
4. Berrios X *et al.* *Ibid*
5. Saborío P y Jiménez F. "Glomerulonefritis aguda post-infecciosa". *Rev Cosi Cienc Méd* 1994;15:47-54.

lluviosa asociados a faringoamigdalitis. Por otro lado, algunos autores mencionan que los pacientes con infecciones crónicas, como el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), hepatitis B o hepatitis C también tienen un riesgo aumentado de desarrollar siomerulonefritis aguda mediada inmunológicamente.⁶

Etiología

El principal agente involucrado es el estreptococo beta hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*); otros agentes infecciosos que se reportan son: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*; entre los virus se mencionan: hepatitis B, parotiditis, sarampión, varicela-zoster, enterovirus (ECHO, Coxsackie), HIV; y entre otros agentes están: *Treponema pallidum*, *Leptospira* sp, *Plasmodium* sp, *Toxoplasma gondii*, rickettsias.⁷

Patogenia⁸

El mecanismo del daño renal en la GNAPE no ha sido dilucidado por completo. Los depósitos de IgG y de la fracción C3 del complemento que regularmente se encuentran en el glomérulo sugieren que está involucrada la formación de complejos inmunes; sin embargo, todavía no es claro si la respuesta inflamatoria está mediada por complejos inmunes circulantes, si los complejos se forman *in situ* o si ambos mecanismos están involucrados. Recientemente se ha encontrado evidencia, para explicar este fenómeno, que muestra que uno o más antígenos estreptocócicos con afinidad por las estructuras glomerulares son "plantados" durante la fase temprana de la enfermedad estreptocócica, y luego de un periodo de 10 a 14 días se presenta la respuesta inmunológica que une los anticuerpos antiestreptocócicos con los antígenos glomerulares. Algunos de los antígenos del estreptococo que se han encontrado relacionados son las endostreptosinas, proteínas amónicas intracelulares de bajo peso molecular; las proteínas asociadas a cepas nefríticas (*nephritic strain associated proteins-NKAP*), de carácter extracelular, con un peso molecular de 46kd, que tienen actividad de estreptokinasa; y la proteína ligadora de plasmina

6. Chadban SJ and Atkins RC. Op cit.

7. Nissenson A Ret al. "Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy". Ann 8 Werh Med 1979;1:76-86.

8. Hricik DE et al. "Glomerulonephritis". N Engl J Med 1998;339:888-891

(*nephritis plasmin binding protein-NPBP*-) que tiene una secuencia análoga al precursor de la exotoxina B pirogénica, anteriormente llamado zimógeno.⁹ Hay otras proteínas que están todavía bajo investigación y su papel en la fisiopatología de la reacción inflamatoria del glomérulo no ha sido del todo aclarado. Aunque la concentración de complejos inmunes circulantes no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, ellos contribuyen a la generación masiva de depósitos inmunes intraglomerulares después que la respuesta inicial de los complejos inmunes formados *in situ* alteran la permeabilidad de la membrana basal glomerular.

Fisiopatología¹⁰

En el niño con GNAPE se presenta una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) debido a una disminución en el área total de la filtración. Esto ocurre por la infiltración de las células inflamatorias y la reducción en la permeabilidad de la membrana basal glomerular. Así como disminuye la TFG, hay una disminución en el flujo sanguíneo renal. Esta disminución de la TFG y el incremento en la absorción distal lleva a la oliguria, con retención de solutos, entre ellos el sodio y a sobrecarga de líquidos. La retención de líquido intravascular y en forma subsecuente del intersticial conlleva a hipertensión y edema. Si la TGF está marcadamente reducida, entonces ocurre retención nitrogenada (azotemia), acidosis e hiperkalemia; la anemia que se observa en estos pacientes es de tipo normocítica normocrómica y se debe a la expansión del volumen intravascular (anemia por dilución).

Histopatología

La biopsia renal no está indicada en la época actual, por lo general, excepto cuando se debe considerar la inmunoterapia, cuando se sospecha una etiología diferente a la infecciosa o bien cuando el paciente presenta deterioro acelerado de la función renal o avanza hacia el estado de enfermedad renal terminal, esto es, en

9. Koblin SM and Madaio MP. Acute poststreptococcal glomerulonephritis and other bacterial infection-related glomerulonephritis". In: Schrier RW (editor) *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2001.

10. Vijayakumar M. "Acute and crescentic glomerulonephritis" *Indian J Pediatr* 2002;69(4):1071-1075

las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP). En la microscopía de luz, en caso de efectuar la biopsia, se describe proliferación del mesangio, proliferación de las células endoteliales proliferación en la cápsula de Bowman hay depósitos de y polimorfonucleares; no hay formación de medialunas (*crescents*) como las que serían en las glomerulonefritis rápidamente progresivas. La microscopía electrónica muestra fusión de los podocitos y acúmulos (*humps*) electrón densos en el espacio subepitelial. La innumofluorescencia pone en evidencia los depósitos granulares de C3 a nivel subepitelial.¹¹

Cuadro clínico

El cuadro tiene un periodo de incubación de 7 a 21 días después de una infección estreptocócica, con un promedio de 10 días. Los datos clínicos son los que definen el síndrome nefrítico como edema, hipertensión y hematuria. El edema, según algunos reportes, está presente entre el 96 y el 100% de los pacientes; habitualmente es facial o periorbitario, de predominio matutino y de carácter pálido; la hematuria macroscópica se reporta, como orina de color té o ahumada, en 60% de los pacientes, aunque la microscópica se puede identificar casi en la totalidad de los pacientes (98%). Puede haber otros síntomas como cefalea, náuseas, vómitos, fiebre y dolor abdominal. La hipertensión ocurre en 60-70 % de los pacientes; en los niños la proporción puede ser más alta al comparar las cifras de tensión arterial con los valores normales respectivos para edad y sexo; generalmente es asintomática. Se pueden encontrar también soplos funcionales y el borde hepático doloroso por congestión venosa; puede haber derrame en las diferentes cavidades serosas por la extravasación de líquido. Asociado a la infección por el estreptococo en la faringe, se pueden encontrar adenopatías cervicales dolorosas, o evidencias en piel como la descamación en colgajos que ocurre después de la escarlatina, escabiasis impetiginizada en inglés, axilas, genitales o pliegues interdigitales; prurigo por insectos en áreas expuestas de la piel y secundariamente impetiginizadas, o bien lesiones clásicas de impétigo en zonas perioral o extremidades.¹² Pueden presentarse casos asociados a fiebre reumática, que han

11. Hricik DE *et al.* *Op cit.*

12. Ludrigaic G *Op Cit.*

sido bien descritos en la literatura, aunque son extremadamente raros.¹³

Pruebas de laboratorio y gabinete

El hemograma muestra anemia normocítica normocrómica dilucional por el aumento del volumen circulante; puede haber elevación del nitrógeno ureico y la creatinina en grados variables o estar normales.

En el examen del sedimento urinario se observan eritrocitos en cantidad variable o abundante, lo mismo que cilindros hemáticos; también puede haber leucocitos; la proteinuria puede dar positiva en 3+ o 4 +, pero cuantitativamente no alcanza el rango nefrótico (>40mg/m²/hora).

Las concentraciones del complemento C3 están disminuidas en el curso temprano de la enfermedad y en el 96% de los casos se normalizan en 6 a 8 semanas. La persistencia de niveles bajos de C3 por más de ocho semanas después del inicio del cuadro deben alertar al clínico sobre la posibilidad de una nefritis lúpica o una glomerulonefritis membranoproliferativa.

Se deben tomar cultivos faríngeos o de las lesiones activas en piel para documentar la infección por el estreptococo; sin embargo, el germen se logra aislar en la mitad de los casos, aun en pacientes que no han recibido antibióticos previamente.

La detección de anticuerpos contra los antígenos del estreptococo provee evidencia de la infección reciente, pero no son diagnósticos de la GNAPE por sí mismos. Se pueden detectar antiestreptolisina O (ASO) antiestreptokinasa (ASK), antihialuronidasa (AH), anti desoxiribonucleasa B (anti-DNAasa B). Se ha descrito que la ASO se eleva más en las infecciones faríngeas que en las piodermitis, mientras que los niveles de anti-DNAasa se encuentran sensiblemente más elevados en los pacientes con piodermitis; incluso los pacientes con impétigo complicado con

13. Kula S *et al* "Actúe poststreptococcal glomerulonephritis and atufe rheumatic fever in the sante pahent: a case report and review of literatura." *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:272-274.

GNA tienen valores mayores de anti-DNAasa que aquellos con impétigo no complicado.¹⁴

La radiografía de tórax muestra cardiomegalia en la mayoría de los casos, congestión de los hilios pulmonares y velamiento de los senos ostofrénicos por derrame pleural; estos hallazgos desaparecen al fundirse los edemas, de forma espontánea o más rápidamente con el tratamiento diurético. El ultrasonido renal puede mostrar nefromegalia, pero en general no es de utilidad en el manejo del paciente.¹⁵

Diagnóstico

El diagnóstico de la GNAPÉ se establece con el cuadro clínico sugestivo, esto es: inicio súbito, edema, hipertensión, hematuria macroscópica o microscópica asociada a cilindros hemáticos y proteinuria en rango no nefrótico, evidencia de infección por el estreptococo, disminución de los niveles séricos del C3 y mejoría espontánea de la enfermedad renal y las complicaciones.

Complicaciones

En la fase aguda de la enfermedad se describen tres complicaciones principales: insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), insuficiencia renal aguda y encefalopatía hipertensiva. La ICC se puede presentar en 17 a 20% de los casos, aunque algunos autores reportan una frecuencia de hasta un 70%.¹⁷ En estos casos, el paciente presenta disnea, ortopnea, retracciones intercostales, aleteo nasal, taquicardia, incluso con ritmo de galope; es la complicación más frecuente y más grave, que puede llevar a la muerte al paciente si no se trata adecuadamente. La insuficiencia renal aguda se caracteriza por oliguria que no responde a los diuréticos, siendo una complicación rara, en un 1-2% de los casos. A pesar de tener un origen común, la ICC y la insuficiencia renal aguda se presentan independientemente.

14. Nissenson AR *et al.* *Op cit.*

15. Madrigal G *Op cit.*

16. Lagornarsino E *et al.* "Estudio clínico y de laboratorio en glomerulonefritis aguda post estreptocócica". *Rev Chil Ped* 1985,56(1):20-26.

17. Nissenson AR *et al.* *Op cit.*

La encefalopatía hipertensiva se caracteriza por cefalea, náuseas, vómitos y alteración del estado de conciencia, los cuales, en casos más graves, pueden resultar en convulsiones; sin embargo, es una complicación poco frecuente, con reportes de un 1% según el grupo de pacientes; esta complicación no deja secuelas.

Tratamiento^{18,19}

El tratamiento básicamente es de soporte; la recuperación de la lesión renal no se acelera con las intervenciones terapéuticas ni con el uso de inmunosupresores; la profilaxis con antibióticos para la prevención de recurrencias no está indicada. La hospitalización está indicada en los pacientes con edema severo, con hipertensión severa, o complicados (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda o encefalopatía). Los pacientes no complicados no se hospitalizan de rutina; para ellos se recomienda: reposo en cama, según la necesidad del niño, aunque no se requiere de reposo prolongado; dieta hiposódica, esto es, sin sal agregada a los alimentos, durante las primeras 4 semanas, con moderada restricción de la ingesta hídrica y de frutas ricas en potasio (bananos, cítricos) en los primeros 5 a 10 días del cuadro, lo que corresponde con la duración usual de la oliguria; diuréticos como furosemida por vía oral (PO) a 2 mg/kg/dosis bid o tid; se controla ambulatoriamente a los 2 ó 3 días para valorar cumplimiento y efectividad del tratamiento. Se recomienda una dosis única de penicilina benzatínica para la erradicación del estreptococo de la garganta; además, para las lesiones en piel es conveniente aplicar algún jabón antiséptico tópico o bien ungüento de neomicina o mupirocina.

Los pacientes complicados deberán recibir furosemida a razón de 2 a 4 mg/kg/dosis por vía endovenosa cada 4-6 horas, dependiendo de la gravedad del edema y de la respuesta al diurético; deben mejorar los síntomas y signos de congestión pulmonar e ICC, controlar adecuadamente la tensión arterial y mejorar los síntomas neurológicos en la encefalopatía hipertensiva. La furosemida se pasa a una velocidad de 4 mg por minuto para evitar los efectos adversos como tinitus y ototoxicidad. Es

18. Madrigal G *op cit*.

19. Lagomarsino E. "Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en pediatría". Rev Otil Ped 2000;71(5)380-389.

necesario también el monitoreo constante de los signos vitales.

Para el manejo de la emergencia hipertensiva o hipertensión grave se pueden utilizar drogas de acción rápida como:

- Nifedipina: 0,30,5 mg/kg PO o sublingual cada 4 horas; las cápsulas vienen con 10 mg en un volumen de 0,3 mL; se *recomienda* extraer el contenido de la cápsula con una jeringuilla (de las que se usan para insulina) y medir en décimas de mL la cantidad a administrar para dar la cantidad precisa e indicada del producto.
- Hidralazina: 0,2-4 mg/kg/dosis endovenoso cada 4-6 horas
- Diazóxido: 2-5 mg/kg/dosis endovenoso
- Labetalol: (donde esté disponible) 1-3 mg/kg/hora endovenoso
- Nitroprusiato de sodio: (para uso en unidad de cuidado intensivo) de acción muy rápida, requiere un estricto monitoreo de la presión arterial; a razón de 0,5-0,8mg/kg/min en infusión endovenosa.

Diagnóstico Diferencial

Se deben tener en cuenta otras causas de glomerulonefritis aguda, como la nefropatía por IgA, la cual tiende a ser recurrente y con un pronóstico más reservado; la nefropatía del lupus eritematoso sistémico, las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNIZP), y otras glomerulopatías primarias; tomar en cuenta otros diagnósticos diferentes a las glomerulonefritis postinfecciosas, como la nefritis que se presenta en el síndrome Urémico Hemolítico (SUH) o en la púrpura de Schülein-Henoch.

Pronóstico

Por lo general el pronóstico en la GNAPE es excelente. Más del 95% de los pacientes tienen una recuperación completa y espontánea; regresan a la función renal de base en el término de 3 a 4 semanas sin secuelas. El retraso en la resolución esperada, el fallo renal grave al inicio del cuadro, la insuficiencia renal

progresiva o presencia de signos de enfermedad sistémica tales como exantema, dolor articular, hepatoesplenomegalia y fiebre persistente son situaciones en las que debería efectuarse una biopsia renal para asegurar que no hay otra causa más seria para el cuadro clínico.²⁰

La hematuria microscópica persiste incluso años después del evento agudo, sin tener mayor relevancia clínica; sin embargo, la hipocomplementemia que persiste más allá de 8 semanas sugiere otra etiología para el síndrome nefrítico, por ejemplo, la glomerulonefritis mesangiocapilar. La hipertensión persistente se reporta con una mayor prevalencia en las series de pacientes adultos afectados, probablemente por enfermedad cardiovascular preexistente.

Referencias bibliográficas

Berríos X, Lagomarsino E, Solar E, Sandoval G, Guzmán B and Riedel I. "Post-streptococcal acute glomerulonephritis in Chile — 20 years of experience". *Pediatr Nephrol* 2004;19:302-312.

Chadban SJ and Atkins RC. "Glomerulonephritis". *Lancet* 2005;365:1797-806.

Hahn RG, Knox LM and Forman TA. "Evaluation of post-streptococcal illness". *Am Fam Physician* 2005;71(10):1949-54.

Hricik DE, Cheng-Park M and Sedor JR. "Glomerulonephritis". *N Engl J Med* 1998;339:888-899.

Kula S, Saygili A, Tunaoglu S and Olgunturk R "Acute poststreptococcal glomerulonephritis and acute rheumatic fever in the same patient: a case report and review of literature." *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:272-274.

Lagomarsino E, Berríos X, Morales A y Quesney F. "Estudio clínico y de laboratorio en glomerulonefritis aguda post estreptocócica". *Rev Chil Ped* 1985;56(1):20-26.

20. Hahn RG, Knox LM and Forman TA. "Evaluation of post-streptococcal illness". *Am Fam Physician* 2005;71(10):1949-54.

Lagomarsino E. "Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en pediatría". Rev Chil Ped 2000;71(5):380-389.

Kobrin SM and Madaio MP. "Acute poststreptococcal glomerulonephritis and other bacterial infection-related glomerulonephritis". In: Schrier RW (editor) *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2001.

Madrigal G. "Glomerulonefritis aguda posinfecciosa". En: Madrigal G (compilador) *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. Editorial Universidad de Costa Rica. San Pedro, 1999. p.413-420.

Nissenson AR, Baraff LJ, Fine RN, and Knutson DW. "Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy". Ann Intern Med 1979;91:76-86.

Saborío P. y Jiménez F. "Glomerulonefritis aguda post-infecciosa". Rev Cost Cienc Méd 1994;15:47-54.

Vijayakumar M. "Acute and crescentic glomerulonephritis" Indian J Pediatr 2002;69(14):1071-1075.