

Glomerulonefritis aguda post-infecciosa: Evaluación y manejo.

Acute post-infectious glomerulonephritis: Evaluation and management.

Brenda Villalobos Romero¹, Karina Quirós Chaves², María Fernanda Jiménez Vargas³.

1, 2 y 3 Médico general, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

Contacto: karinaquirosch@gmail.com

RESUMEN

La glomerulonefritis aguda postinfecciosa (GNAPI) es un síndrome mediado inmunológicamente, donde ocurre una lesión glomerular en respuesta a una infección, la cual en el 95% de los casos es secundaria a una infección faríngea o cutánea, causada por el Estreptococo Beta hemolítico del grupo A. Su prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo y se presenta generalmente en población pediátrica entre los 5 y 12 años. Su manifestación clínica es variable, históricamente las principales manifestaciones de la enfermedad son hematuria, edema e hipertensión arterial, síntomas que en conjunto son conocidos como la “triada clínica” nefrítica. En cuanto a la patogenia de GNAPI, esta es multifactorial; siendo la formación de inmunocomplejos in situ en el espacio subepitelial glomerular lo que corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo III. El diagnóstico es esencialmente clínico, con la corroboración de enfermedad ligada a Estreptococo, mediante distintas pruebas como niveles Anti-DNAasa-B, ASO, CH50 y C3. El tratamiento la GNAPI se basa en medidas de soporte, ya que por lo general es un cuadro auto limitado. La restricción hidrosalina y la utilización de fármacos como diuréticos son el tratamiento base en nuestro medio; en algunos casos la utilización de antihipertensivos es necesaria. Es una patología con excelente pronóstico, recurrencia infrecuente y muy baja tasa de complicaciones. En caso de persistencia de afecciones posterior al tiempo estipulado, es pertinente referir a tercer nivel para recibir atención especializada de nefrólogo pediátrico.

Palabras Clave: faringitis, edema, riñón, Estreptococo, hematuria.

ABSTRACT

Acute post-infectious glomerulonephritis (APIGN) is an immune-mediated syndrome, caused by a glomerular injury in response to an extra-renal infection, a pharyngeal or skin infection caused by Group A beta-hemolytic Streptococci precedes the glomeruli affection in 95% of cases. Incidence is typically much greater in underdeveloped countries, and the target population varies between children of 5 and 12 years old. Clinical manifestations vary, but the most common findings are hematuria, edema, and hypertension; also known as the nephritic triad.

APIGN has a multifactorial pathogenesis, in situ immune complex formation in the subepithelial glomerular space causing type III hypersensitivity reaction, it's the most relevant mechanism.

Cómo citar:

Villalobos Romero
B. Quirós Chaves
K. Jiménez Vargas M
Glomerulonefritis
aguda post-infecciosa:
Evaluación y manejo.
Revista Ciencia Y Salud,
6(3), Pág. 105-118,
[https://doi.org/10.34192/
cienciaysalud.v6i3.431](https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.431)

Recibido: 25/Ene/2022

Aceptado: 21/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022



The diagnosis is made by clinical judgment, the use of Anti-DNA-B, ASO, CH50 and C3 levels; are helpful in identifying Streptococci infection to support the diagnosis. Due to its auto limited nature, treatment is mainly based on supportive measures. The use of diuretics, fluid and sodium restriction, represent the main strategy applied in our country; the use of antihypertensives is needed in some cases. APIGN has excellent long-term outcomes, recurrence is very rare, and complication rates are minimal. In case of persistent affections after a prudent period of time, consultation with a pediatric nephrologist is warranted.

Keywords: pharyngitis, edema, kidney, Streptococcus, hematuria.

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis aguda postinfecciosa (GNAPI) es un síndrome patológico, mediado inmunológicamente, donde ocurre una lesión glomerular en respuesta a una infección extra renal (1,2). En Costa Rica y en el resto del mundo, es la glomerulonefritis más común en la población pediátrica, por lo que el conocimiento de sus características y manejo es necesario para el personal médico del país. Se pueden encontrar hallazgos en literatura médica antigua donde se describía orina de color oscuro después de cuadros de fiebre escarlatina hace más de 200 años (3). Dicha patología puede tener gran cantidad de posibles patógenos, tanto virales, fúngicos, parasitarios y bacterianos. Sin embargo, el patógeno responsable del 93% de los casos en Costa Rica (1,2) y del cual se tratará principalmente en el presente artículo es el Estreptococo Beta hemolítico del grupo A (EBHA). El objetivo de la presente revisión consiste en brindar información actualizada y concisa para médicos y estudiantes en formación; sobre la evaluación clínica, patogenia y manejo de GNAPI en la población pediátrica, con el fin de optimizar el conocimiento sobre esta patología y el manejo actual en nuestro medio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización del presente artículo de revisión, se obtuvo información del tema en discusión de las siguientes bases de datos: Retrieval System Online (MEDLINE/ Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, DynaMed, así también como publicaciones nacionales, información de relevancia de la plataforma virtual de UpToDate, libros de Nefrología pediátrica y de Pediatría general. Se seleccionó bibliografía predominantemente entre los años 2010 al 2020 y se consultó sobre algunas publicaciones de mayor antigüedad realizadas en nuestro país, con el fin de brindar información sobre nuestro medio. Asimismo, se realizó análisis y lectura de cada referencia y se substraigo la información que se consideró relevante, explicativa y actualizada sobre los diferentes apartados en discusión.

EPIDEMIOLOGÍA

La GNAPI estreptocócica corresponde a la causa más común de nefritis aguda globalmente; este es el caso también en Costa Rica. Se reportan alrededor de 470 000 casos al año en el mundo, de los cuales un 97% ocurre en regiones del mundo de bajo estatus socioeconómico (4). En países de primer mundo se ha visto una disminución en su incidencia y mayor aparición de casos no estreptocócicos, esto se ve relacionado con un estatus económico más alto, mayor acceso a tratamientos antibióticos, mejor higiene y mayor educación en la población de edad escolar (1). En países como Costa Rica, el estreptococo es el responsable del 93% de las glomerulonefritis agudas (2). Asimismo, se ha reportado una tasa de incidencia anual de 0.62 casos por 1000 habitantes para la zona atlántica del país, correspondiente al período entre los años 1978 a 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) (NOTA ACLARATORIA: no se logró disponer de datos más recientes, incluso durante la realización del artículo se intentó recaudar datos epidemiológicos sobre la cantidad de

casos reportados en el Hospital Nacional de Niños, sin embargo por trámites administrativos y duración de entrega de datos no fue posible considerar dichos datos en el presente artículo).

Ocurre por lo general en niños entre los 5 y 12 años, y hay un pico de aparición alrededor de los 5,5 años (edad preescolar) (2,4). Es poco común antes de los 3 años y es el doble de frecuente en la población masculina que en la femenina (4).

La distribución estacional es característica de las glomerulonefritis agudas postestreptocócicas: las formas secundarias a infecciones rinofaríngeas predominan en invierno (6), y las secundarias a infecciones cutáneas predominan en verano. Lo anterior aplica a Costa Rica, lugar en el que de mayo a noviembre corresponde a la época lluviosa y de diciembre a mayo la época seca (5, 7).

ETIOLOGÍA

El 95% de los casos aparece tras una infección faríngea o cutánea causada por EBHA, sin embargo existen otros agentes causales aunque en menor frecuencia como: virus (CMV, Toxoplasma, Sarampión, EBV, Varicela, Influenza), bacterias (*Stafilococcus aureus* y *epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *viridans*, *Leptospira*, meningococo), hongos (*Candida*, *coccidioides immitis*) y en casos raros, parásitos (*Plasmodium malariae* y *falciparum*, *Schistosoma mansoni*, filariasis) (7).

PATOGENIA

Existen múltiples mecanismos por los cuales se produce daño glomerular. Sin embargo, los estudios morfológicos y la disminución del nivel sérico de complemento (C3) proporcionan una evidencia sólida de que el mecanismo de mayor relevancia en la patogenia de GNAPI es la formación de inmunocomplejos in situ, específicamente a nivel del espacio subepitelial de la membrana glomerular. Esto como consecuencia del depósito de componentes antigénicos dentro del glomérulo (7).

La bacteria *Streptococo* cuenta con un antígeno de superficie específico que lo define como grupo A, son bacterias gram positivas con forma coccoide que tienden a crecer en cadenas. Se clasifican de forma amplia, según su actividad hemolítica en hematíes (8).

Se subdividen en más de 220 serotipos en función del antígeno de la proteína M, que se localiza en la superficie celular. Los serotipos 1, 2, 4, 12 y 25 se asocian a infecciones faríngeas y 2, 42, 49, 56, 57 y 60 en las infecciones cutáneas (7).

Evidencia acumulada sugiere que la proteína M no representa un factor decisivo en la nefritogenicidad, como se consideraba tradicionalmente (9). Estudios realizados demuestran que no representa un rol importante en el daño glomerular, ya que no generan una respuesta inmune a largo plazo. Esto es evidente, ya que las tasas de recurrencia son realmente bajas, a pesar de los múltiples tipos de proteína M existentes (10).

Existen varios mecanismos por los cuales antígenos de EBHA producen afectación glomerular. Entre ellos la deposición de complejos inmunes con antígenos pertenecientes a EBHA (4), activando el sistema de complemento y vías de coagulación local; que producen inflamación glomerular (10). Además, existe una formación in situ en el glomérulo de complejos inmunes resultante de la deposición de antígeno estreptocócico dentro de la membrana basal glomerular (MBG) y unión de anticuerpos subsiguiente (4). (Dicha situación desencadena un mimetismo molecular, resultando en una reacción cruzada por parte de los anticuerpos con componentes del glomérulo (4). Existen parecidos antigénicos entre ciertas moléculas de EBHA y el glomérulo renal humano, sobre todo proteínas como: laminina, colágeno, vimentina y otras proteínas mensajales (10).

Asimismo, hay evidencia de activación reactiva, demostrado por títulos elevados de factores reumatoides anti-IgG en 2/3 de los durante la primera semana de la enfermedad, además de depósitos de anti-IgG humano presente en 29% de las biopsias de pacientes con enfermedad grave por GNAPI (9).

Otros fenómenos autoinmunes que se han reportado incluyen: anticuerpos anti-ADN, anti-C1q y autoanticuerpos antineutrofilcitoplasmáticos (ANCA). Los ANCA se han encontrado en 2/3 de los pacientes con azotemia (9).

En cuanto a la respuesta inmune, existe una activación del complemento predominantemente por la vía alternativa, pero también es activado por la vía de las lectinas (la activación por la vía alternativa produce una disminución de los niveles de C3 sérico con niveles de C4 normales clásicamente. Esta activación genera factores quimiotácticos que atraen leucocitos al sitio de lesión y se da la formación de complejo de ataque a la membrana C5b-9 que puede causar lesión directa de las células glomerulares; además de citoquinas, prostaglandinas, radicales de oxígeno y apoptosis celular (7). Algunos pacientes podrían presentar disminución en los niveles de C1 y C4, pero suele ser una minoría (9). También hay una activación de la cascada de la coagulación que resulta en la formación de trombos y depósitos de fibrina, además de activación y consumo de plaquetas que podría traducirse a moderada trombocitopenia (7).

Como ya se mencionó, evidencia en la última década no vincula a la proteína M como antígeno nefritogénico. Sin embargo, en la actualidad, tras fuerte evidencia se estipula que los principales antígenos nefritogénicos del EBHA son: el receptor de plasmina asociado a nefritis (NAPlr), una enzima glucolítica que tiene actividad gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa y la exotoxina B pirogénica estreptocócica (SPeB) que es una proteinasa cisteína catiónica. Ambas fracciones son capaces de activar la vía alternativa del complemento (7).

El antígeno NAPlr, detectado en grupos A y C de *Streptococo*, ha demostrado ser el principal antígeno en la población japonesa, con anticuerpos detectados en 92% de pacientes convalecientes con GNAPI y en 60% de pacientes con GNAPI no complicada. La acumulación de este antígeno ocurre a inicios de la enfermedad y es posible su detección en biopsia renal durante los primeros 14 días (1,4,10). La capacidad nefritogénica de este antígeno se debe a su capacidad vinculante a la plasmina, la cual activa el complemento por vías alternas, además promueve inflamación debido a la activación de metaloproteinasas y colagenasas, lo cual promueve la invasión bacteriana (10).

El antígeno SpeB es una proteína perteneciente a un grupo de exotoxinas producidas por varias cepas de *Streptococos* piogénico (10). Es el principal antígeno en la población latinoamericana, estadounidense y europea (1, 4); teniendo altos títulos de anticuerpos sanguíneos presentes en estas poblaciones. Estos anticuerpos se han relacionado con nefritis, aún más que los anticuerpos contra estreptolisina (ASO) y los anti-ADNasa B (1). Asimismo, se detectó en el subepitelio glomerular junto con deposición de C3 en las características “jorobas” de GNAPI (4). Posee capacidad de conjugación con plasmina, así como NAPLr (1, 10). Además, es considerado un superantígeno capaz de activar a células-T y su proliferación; sin la necesidad de una célula presentadora de antígeno (1).

En síntesis y según lo anteriormente expuesto, en GNAPI existe una reacción de hipersensibilidad tipo III, caracterizada por una respuesta inmune anormal, mediada por la formación de antígeno-anticuerpo que forman los llamados “inmunocomplejos”, los cuales precipitan en tejidos, en este caso en glomérulo renal (espacio subepitelial), desencadenando la activación de la vía del complemento que consecuentemente genera reclutamiento de células inflamatorias que culmina en daño tisular (11). La filtración glomerular se verá comprometida resultando en retención de agua y sodio; dando lugar a un aumento de fluido extracelular que clínicamente se refleja como edema. Además, el daño glomerular permitirá el transporte de moléculas de alto calibre como proteínas y eritrocitos, lo que se verá reflejado clínicamente como hematuria y proteinuria. En el Cuadro 1, se sintetizan los diferentes mecanismos de patogenicidad

Cuadro 1: mecanismos de patogenicidad en GNAPI. (11)

Mecanismo	Evidencia
Antígenos nefritogénicos (NAP_Ir, SpeB)	NAP _I y SpeB identificados en biopsias renales
Complejos inmunes circulantes (antígenos catiónicos)	Detección de anti- NAP _I y anti-SpeB en pacientes con GNAPI
Complejos inmunes <i>in situ</i>	SpeB co-localizado con complemento en glomérulo y en depósitos subepiteliales “jorobas” en GNAPI
Autoinmunidad reactiva	Anti-DNA, anti.C1q, ANCA demostrado en suero
Aumento de actividad de plasmina	Co-localización de plasmina y NAP _I r en glomérulo. Aumento de actividad de plasmina urinaria.

Cuadro 1. Mecanismos de patogenicidad en GNAPI. (11)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica puede ser muy variable, desde cuadros asintomáticos de hematuria microscópica detectada incidentalmente hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva con lesión renal aguda que requiere diálisis urgente (12). Pero es claro que las dos principales presentaciones clínicas que preceden al desarrollo de GNAPI corresponden a la faringoamigdalitis y piodermitis. Generalmente el período sintomático dura menos de 2 semanas (5). El período de latencia varía entre estas patologías, dato útil que orienta a la etiología de GNAPI, siendo de 1-2 semanas en faringoamigdalitis y de 3-6 semanas en el caso de piodermitis (13).

El síndrome nefrítico agudo corresponde la presentación clásica de GNAPI (1). Los síntomas conocidos como la “triada clínica” nefrítica corresponden a hematuria, edema e hipertensión arterial.

La hematuria es el hallazgo más común encontrado en la población pediátrica con GNAPI (94%) (2), se origina del proceso de beta hemólisis del eritrocito y es predominantemente microscópica. Un 25% presenta hematuria macroscópica (3). Su duración es variable, la hematuria macroscópica puede tener una duración de hasta 10 días, mientras que la microscópica podría persistir por un año. El edema causado por la sobrecarga de volumen y disminución de la filtración glomerular suele estar presente en un 65 a 90% de los pacientes (3, 14). Suele ser facial y palpebral, aunque puede ser generalizado; es un edema duro (no deja fóvea) y es rara la ascitis (7). La hipertensión arterial (HTA) ocasionada por el aumento de volumen plasmático está presente en un 60-80% de los pacientes, de los cuales el 50% requerirá tratamiento (14). La duración del edema y la HTA suele ser alrededor de 10 días. Sin embargo, se han reportado casos donde se extiende por 4-6 semanas.

Es frecuente la presentación de síntomas inespecíficos como malestar general, aletargamiento, dolor abdominal o en fosa lumbar y fiebre (2) (Ver cuadro 3). De manera infrecuente se presenta como síndrome nefrítico y de forma excepcional como glomerulonefritis rápidamente progresiva (7).

En el examen físico es posible observar palidez y datos de edema, se han reportado soplos cardíacos funcionales, dolor a la palpación hepática debido al aumento de volumen sanguíneo, adenopatías cervicales como consecuencia del cuadro infeccioso previo y en algunos casos fiebre (2). Pueden existir manifestaciones cutáneas al momento del examen físico, tales como: descamación, lesiones de escabiasis impetiginizadas en

pliegues, prurigo impetiginizado en zonas expuestas, lesiones en manos, rodilla, alrededor de la boca, nariz o ambas. Las anteriores poseen un aspecto amarillento característico (2).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de GNAPI es clínico y es necesario constatar un cuadro infeccioso por *Streptococo* previo al desarrollo de glomerulonefritis aguda. Los siguientes exámenes de laboratorio son parámetros que refuerzan la sospecha clínica de GNAPI (5). La presentación de la triada clínica nefrítica clásica, junto con evidencia serológica de una infección previa por EBHA y disminución sérica de C3 o CH50; representan los parámetros más distintivos de esta patología (15)

Cultivos faríngeos y de lesiones dérmicas:

En solo 25% de los pacientes será posible detectar EBHA en faringe o piel, ya que la infección sucede en las semanas previas (14).

Examen general de orina: Este refleja eritrocitos en cantidad variable, cilindros eritrocitarios y leucocitos polimorfonucleares. Los eritrocitos suelen estar deformados, lo que traduce a hematuria de origen glomerular (14). Puede existir proteinuria de 3+ o 4+ en la tira reactiva, pero solo 14 % alcanza niveles nefróticos(40mg/m²/h) (2).

• Hemograma:

Anemia leve por hemodilución es un hallazgo frecuente, así también como trombocitopenia moderada. Es posible la presencia de leucocitosis debido a infección previa o causa de inflamación actual (3).

• Electrolitos:

Puede detectarse hiponatremia causada por la sobrecarga de fluido. Si la función renal se encuentra gravemente disminuida puede existir hiperkalemia, acidosis e hiperfosfatemia (3).

• Títulos ASO:

Es un anticuerpo dirigido contra la toxina citolítica que produce el estreptococo. Corresponde al anticuerpo más comúnmente detectado y estandarizado para evidenciar una infección por EBHA (14). Se encuentra elevado hasta en el 50% de las GNAPI secundarias a faringitis y en menor proporción en las secundarias a piodermitis; se genera un pico en su elevación a las 2-4 semanas después del episodio de faringitis y sus niveles pueden permanecer elevados por meses. Son de gran utilidad si se documentan de forma seriada para evidenciar su declive.

• Niveles Anti-DNAsa B:

EBHA produce 4 tipos de DNAsas, designados A, B, C y D, el huésped humano produce la respuesta inmune más consistente en contra del tipo B. Su elevación inicia después de 2 semanas de infección y alcanza su punto máximo a las 6-8 semanas (seguido al pico de antiestreptolisina O). Estos niveles brindan una mejor determinación analítica aislada para documentar existencia de infección cutánea por estreptococos (14).

• Niveles de complemento:

Se encuentran disminuidos en el 96% de los casos en las primeras 2 semanas de enfermedad. La determinación cuantitativa de la actividad lítica del complemento sérico (CH50) se encuentra clásicamente

disminuida (valores normales entre 150 - 250 unidades/mL). Además de disminución de niveles de C3 (valores normales entre 80-160 mg/dl) y C4 con valores normales entre 16-48mg/dl (16). Los niveles se normalizan espontáneamente en casi todos los pacientes a las 6-8 semanas. Son de gran utilidad para reforzar el diagnóstico de GNAPI y dato importante para descartar otras patologías (2).

• Biopsia Renal:

La realización de biopsia renal es infrecuente en GNAPI. Sin embargo, es recomendado si existe: lesión renal aguda, síndrome nefrótico, ausencia de antecedente de infección estreptocócica, niveles de C3 normales. Así como en caso de persistencia de hematuria, proteinuria, disminución de la función renal y/o nivel bajo de complemento C3; por más de 2 meses (17). En la biopsia se observan glomérulos aumentados de tamaño, con celularidad aumentada e infiltración de neutrófilos. La prueba de inmunofluorescencia tiende a ser positiva para C3, IgG y/o IgM. Al estudiar el tejido en el microscopio lo más característico de GNAPI será el hallazgo de “humps” o “jorobas” en el espacio subepitelial de la MBG, estas traducen depósitos de inmunocomplejos, y en algunos casos según localización geográfica, antígenos SpeB o NAP1r (Ver imagen 1) (3,10).

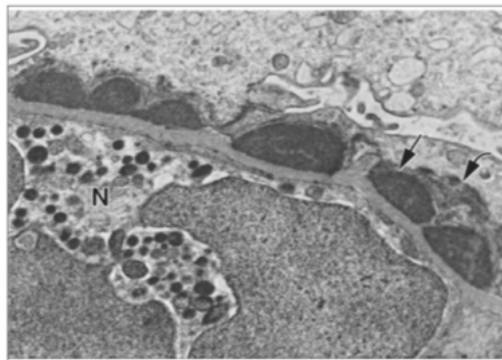


Imagen 1. Tejido renal de paciente con GNAPI al microscopio, las flechas negras señalan las jorobas formadas por depósitos de inmunocomplejos. La Letra N señala un neutrófilo. (Magnificación x 5000). (15)

• Imágenes de gabinete:

La realización de imágenes de gabinete es infrecuente, en caso de su realización los hallazgos radiográficos en tórax podrían ser: cardiomegalia y congestión hiliar, derrame pleural o edema de pulmón en casos más severos. En el ultrasonido renal se pueden apreciar los riñones aumentados de tamaño (7), los cambios ultrasonográficos se relacionan a la severidad de la presentación, la atrofia tubular e inflamación intersticial son los mecanismos responsables del aumento de ecogenicidad, posibles causantes del proceso atrófico son el engrosamiento de la membrana basal tubular renal y dilatación luminal de los túbulos remanentes. El aumento de ecogenicidad se asocia a una duración mayor de la presentación de hematuria, niveles disminuidos de C3, y a cambios histológicos más severos (18).

Diagnósticos diferenciales

GNAPI puede ser confundida con otras patologías nefrológicas, pero las diferencias clínicas y de laboratorio serán de gran utilidad para descartarlas.

• Nefropatía IgA:

Se presenta inmediatamente después de una infección de vías respiratorias, tiene un período de latencia más corto, de menos de 5 días en comparación a los 10 de GNAPI. Además, los niveles del complemento

C3 son normales. Suele cursar con brotes recurrentes de hematuria mientras que esto es algo excepcional en GNAPI (5).

• **Glomerulonefritis membranoproliferativa:**

Indistinguible inicialmente, pero el cuadro nefrítico y el complemento disminuido persisten después de 4-6 semanas, además de una mayor posibilidad de aumento en la creatinina sérica (8).

• **Glomerulonefritis secundarias a enfermedades sistémicas:**

Tanto el lupus eritematoso sistémico y la purpura de Schonlein Henoch cursan con manifestaciones extra renales. El LES cursa con características específicas como el rash malar, aftas orales, dolores articulares, etc. Los niveles de complemento C3 y C4 se encontrarán disminuidos y el ANA positivo. La PSH muestra sus lesiones purpúricas características en piel y niveles normales de complemento C3 (13).

• **Glomerulonefritis relacionada a endocarditis infecciosa:**

Sobre todo relacionada a infección por *Staphylococcus aureus* en un 22-78% (19). Considerar en pacientes pediátricos con antecedente de enfermedad cardíaca congénita y en el contexto de reciente cirugía cardíaca correctiva de cardiopatía o reciente colocación de catéter venoso central. La presentación más común (79%) corresponde a lesión renal aguda y la mayoría de pacientes (hasta 97%) presenta hematuria (19). Los pacientes pueden presentar niveles de C3 y C4 disminuidos. Infrecuentemente se pueden encontrar hallazgos de ANCA y anticuerpos antinucleares, además de hemorragia pulmonar imitando enfermedad de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-GBM), debido a crioglobulinemia. Se recomienda correlacionar historia clínica, hallazgos ecocardiográficos (presencia de vegetaciones), examen físico, antecedentes personales patológicos y la presencia de hemocultivos típicamente positivos

por agente; para diferenciar de GNAPI (19).

COMPLICACIONES DE GNAPI

La mayoría de pacientes requiere de poca monitorización durante el desarrollo de su enfermedad y suelen tener una recuperación renal completa. Sin embargo, los casos graves y complicados ponen el peligro la vida, por lo que es de suma importancia que los médicos se encuentren familiarizados con estos, así como su manejo y cuándo se vuelve necesaria la intervención de un nefrólogo pediátrico (12). Estas complicaciones se encuentran resumidas en el Cuadro 2.

Manifestación	Causa	Frecuencia	Duración
Hematuria	Beta hemólisis	94% microscópica, 25% macroscópica	Macroscópica 10 días. Microscópica puede llegar a 1-2 años.
Edema	Sobrecarga de volumen y disminución de filtración glomerular	65-90%	7 a 10 días, pero puede llegar a alargarse a 4-6 semanas.
HTA	Sobrecarga de volumen	60-80%	

Cuadro 2. Frecuencia, causa y duración de las principales manifestaciones clínicas de GNAPI. (2)

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte, dirigido fundamentalmente a las complicaciones por sobrecarga de volumen: edema, HTA y menos frecuentemente edema agudo de pulmón (7). Básicamente depende de la condición clínica del paciente, debido a que GNAPI es un cuadro autolimitado (14).

Tratamiento GNAPI no complicada

Un paciente no complicado es aquel que no presente insuficiencia cardiorespiratoria ni encefalopatía. Suele ser tratado con el objetivo de manejar sus síntomas de manera ambulatoria.

La utilización de antibioticoterapia en los cuadros de faringitis y piodermatitis puede disminuir la severidad de estos y sus tasas de transmisión. Se han desarrollado diferentes instrumentos con asignación de puntajes, para optimizar la toma de decisión clínica sobre el inicio de antibioticoterapia. La escala de McIsaac Modificada o Centor score es una de las más utilizadas en pacientes con faringitis. El tratamiento más utilizado corresponde un curso de 10 días Penicilina sistémica o eritromicina en caso de alergia, con el fin de reducir el contagio de las cepas nefritogénicas del EBHA (2,8), en países en vías de desarrollo el uso de penicilina profiláctica en pacientes de alto riesgo que han tenido contacto con personas infectadas, ha demostrado contener el brote durante períodos epidémicos (3,10). Se han realizado múltiples estudios comparativos entre el uso de penicilina o de cefalosporinas y no se han reportado diferencias significativas en el riesgo del desarrollo de GNAPI en pacientes con faringitis por EBHA (1). En el caso de piodermatitis, pueden adicionarse tratamientos tópicos, como ungüentos de neomicina y baño con jabón de hexaclorofeno para las lesiones impetiginizadas (2). Una vez que el paciente presenta GNAPI, estudios reflejan que la utilización profiláctica de antimicrobianos no es necesaria y no tiene impacto en el desarrollo clínico o curso natural de la enfermedad a menos que exista evidencia de una infección activa (2,7,8,13).

Se recomienda una restricción hidrosalina limitando la ingesta de líquidos a 300-400 ml/m²/día (pérdidas insensibles) y la de sodio a 1-2 meq/kg/ día por un mes (7). También se recomienda restricción de alimentos altos en potasio por los primeros 5-10 días, que es lo que suele durar la oliguria. Si el nitrógeno ureico se encuentra en rangos normales, la dieta es normo proteica (2).

El tratamiento de base para el edema e HTA corresponde a los diuréticos, son necesarios en el 80% de los pacientes y cuyo objetivo es el restablecimiento de la diuresis. El medicamento de primera línea en Costa Rica es la Furosemida por vía oral (VO), a una dosis de 2mg/kg 2-3 veces al día por 5 días (2). Se debe valorar respuesta del paciente al tratamiento uno a dos días después de iniciado y según evolución clínica se analiza su prolongación por más tiempo (7).

Tratamiento GNAPI complicada

Son pacientes que desarrollan lesión renal aguda, encefalopatía hipertensiva o dificultad cardiorrespiratoria. Suelen requerir hospitalización y manejo por parte de un nefrólogo pediátrico. Requieren dosis elevadas de Furosemida: 2 a 4 mg/kg intravenoso (IV) cada 4-6h y su respuesta debe ser monitorizada hasta que desaparezca la disnea, la HTA disminuya y/o cesen los síntomas neurológicos (2). La Furosemida debe administrarse a 4mg/min para evitar efectos secundarios como vómitos tinnitus y ototoxicidad.

El tratamiento antihipertensivo adicional es necesario en el 50% de los casos. Se utilizarán preferentemente vasodilatadores (directos y/o antagonistas de canales del calcio), evitando el uso de IECAS por su efecto hiperkalemizante (7). Se utiliza Hidralazina oral: 0,75-1 mg/kg/día, repartidos cada 6-12 h (máximo 25 mg/dosis) o intravenoso (intramuscular): 0,1-0,2 mg/kg (máximo 20 mg), Nifedipino: 0,3 a 0,5 mg/kg /VO o sub lingual. Existen cápsulas de 10mg en 0,3ml (1mg= 0,03 ml), Labetalol: 1-3mg/kg/ hora, Nitroprusiato de sodio: 0,5 a 8 ug/kg/min (uso en UCI) (2).

El uso de esteroides sistémicos se encuentra reservado para pacientes con proteinuria en rango nefrótico, hipocomplementemia persistente, insuficiencia renal y síntomas severos con presentaciones rápidamente progresivas, las cuales usualmente presentan evidencia histológica de células semilunares, estas indican un alto grado de inflamación aguda (3,7). Su uso no se encuentra recomendado en las presentaciones clásicas

de GNAPI, ya que la terapia inmunosupresora no cuenta con evidencia de algún beneficio, e incluso podría llegar a ser perjudicial (3).

En los casos severos que cuenten con insuficiencia renal aguda, uremia, alteraciones hidroelectrolíticas inmanejables de forma conservadora o sobrecarga cardiocirculatoria grave se deberá instituir diálisis, esto sucede en alrededor del 5% de los pacientes con GNAPI (7).

RESOLUCIÓN

En la mayoría de los casos hay una resolución espontánea, precoz, progresiva y total (7). Los cuadros recurrentes son muy extraños. Los síntomas generados por la sobrecarga de volumen suelen resolver en 10 días y la creatinina sérica regresa a valores previos a las tres o cuatro semanas (7). Las duraciones aproximadas de los síntomas y hallazgos de laboratorio se encuentran sintetizadas en el Cuadro 3.

Signo/ síntoma	Duración
Hematuria macroscópica	3 semanas
HTA	3 semanas
Edema	2 semanas
Proteinuria	6 semanas
Hematuria microscópica	1 año
Hipocomplementemia	6 semanas

Cuadro 3. Duración de síntomas y signos presentes en GNAPI (2).
HTA: Hipertensión arterial.

El paciente debe ser referido para valoración por parte de un nefrólogo pediátrico en los siguientes escenarios: si no existe resolución de las manifestaciones clínicas de GNAPI, si hay una pobre evolución clínica a pesar de tratamiento adecuado, si la duración de signos o síntomas se prolonga por más tiempo del estipulado en el Cuadro 3, o si el paciente presenta antecedentes familiares o personales de alguna nefropatía crónica.

PRONÓSTICO

La recuperación renal es completa en la mayoría de los pacientes con GNAPI, (20) los fallecimientos son muy raros y si ocurren, es debido a causa de complicaciones por hipovolemia: fallo cardíaco, complicaciones de ventilación mecánica o de diálisis (3). Algunos estudios han encontrado hallazgos urinarios a los 10 años del cuadro del GNAPI en un 5-20% de los pacientes y de HTA en un 3% de estos (3).

Factores indicativos de mal pronóstico incluyen el desarrollo de proteinuria en rangos de nefróticos (mayor a 50mg/kg/día), con o sin asociación a otros rasgos propios del síndrome nefrótico (hiperlipidemia, edema o hipoalbuminemia). La presentación clínica de síndrome nefrótico representa solo del 2-4% de todos los casos y el tratamiento oportuno basado predominantemente en uso de esteroides diarios durante 4 semanas, seguido de régimen alternante de día por medio, con un descenso gradual para completar 8 semanas (21). En el contexto pediátrico, se recomienda una meta de proteinuria de <200 mg/g (<20 mg/mmol) o bien <8 mg/m²/h en orina de 24 horas (21). Asimismo, el deterioro rápidamente progresivo de la función renal representa un factor de mal pronóstico, pudiéndose tratar una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Esta se caracteriza por un deterioro agudo del filtrado glomerular con la presencia de nefritis aguda y con frecuencia, proteinuria. Constituye la forma más grave de evolución de cualquier glomerulopatía. Suele

denominarse “Glomerulonefritis semilunar”, ya que el hallazgo característico y patognomónico en la biopsia son células semilunares en el espacio de Bowman (22). En GNAPI, el desarrollo de esta presentación clínica es realmente excepcional, representando un 0.5% de todos los casos (7). Su tratamiento se basa en el soporte de la insuficiencia renal aguda y en el tratamiento con corticoides e inmunosupresores (22).

La recurrencia en GNAPI es rara, posiblemente por la persistencia a largo plazo de los anticuerpos asociados a nefritis (7).

Se recomienda realizar urianálisis y toma de presión arterial cada cuatrimestre durante el primer año después del cuadro, luego continuar con control anual. Si persiste proteinuria o HTA después del primer año, es recomendable acudir a consultar con un nefrólogo pediátrico (3). En los casos que evolucionaron a Glomerulonefritis semilunar, Síndrome nefrótico o preteínuria en rangos nefróticos; la proteinuria puede persistir durante seis meses o más, pudiendo persistir proteinuria leve a los 3 años en el 15%, y a los 7 y 10 años en un 2% de los pacientes (7).

CONCLUSIONES

La GNAPI corresponde actualmente a la causa más común de nefritis aguda en la población pediátrica, siendo esta un cuadro auto limitado en la gran mayoría de casos y representando un porcentaje mínimo de complicaciones. Actualmente, según evidencia epidemiológica, presenta una tendencia hacia la baja sobre todo en países desarrollados, en relación con mayor acceso a sistemas de salud y mayores prácticas de higiene; siendo esta más prevalente en países subdesarrollados y en vías de desarrollo.

La etiopatogenia persiste vinculada en su mayor parte al EBHA y al desarrollo de faringitis e impétigo previo al desarrollo de los síntomas clásicos de la enfermedad. El mecanismo patogénico en GNAPI es multifactorial, sin embargo a grandes rasgos el mecanismo con más evidencia corresponde al depósito de inmunocomplejos en el glomérulo (espacio subepitelial), que ocasiona una reacción de hipersensibilidad tipo III. Actualmente los nefritogénicos más ampliamente estudiados y con mayor evidencia corresponden a NAP1r y SpeB, siendo el último el más común en nuestro medio.

En cuanto al diagnóstico, es importante recalcar que es clínico, además de la realización de estudios con niveles Anti-DNAasa-B, ASO y C3, que corroboren la existencia de afectación por EBHA. El médico debe sospechar de GNAPI en cualquier paciente pediátrico con antecedente de infección faríngea o cutánea, que semanas después desarrolle la triada clásica nefrítica ya descrita. El tratamiento, en la mayoría de los casos, corresponde a medidas de soporte, restricción de fluidos y de sodio en alimentación, el uso de furosemida y tratamiento antibiótico con Penicilina en los casos en los que se documente enfermedad activa.

Es de suma importancia tanto para los cuidadores como para médicos tratantes en primer nivel, reconocer los casos de GNAPI complicados. Estos casos ameritan de tratamiento especializado en centro hospitalario, evaluación por nefrólogo pediátrico y esquemas de tratamiento especializados para detener el deterioro de la función renal.

Cabe recalcar que los casos complicados corresponden a la minoría y aun así en este escenario el pronóstico es excelente. La recurrencia en GNAPI es realmente infrecuente y la recuperación de la función renal después de 1 año es casi total en la mayoría de los pacientes. En caso de persistir datos de alteración renal o hipertensión después de este período, es recomendable consultar a un nefrólogo pediátrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balasubramanian, Ramnath; Marks, Stephen D. (2017). Post-infectious glomerulonephritis. *Pediatrics and International Child Health*, (), 1-8. doi:10.1080/20469047.2017.1369642
2. Madrigal Campos, Gilbert. Glomerulonefritis aguda posinfecciosa. *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría*. Editorial UCR. 2017: 290-295
3. VanDeVoorde RG 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev*. 2015 Jan;36(1):3-12; quiz 13. DOI: 10.1542/pir.36-1-3.
4. Patrick Niaudet, MD. Poststreptococcal glomerulonephritis. En: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.(Accesado el 29 Junio 2021).
5. Saborío P y Jiménez F. Glomerulonefritis aguda post infecciosa. *Binasss.sa.cr* 1994;15:47-54 [Citado el 5 de abril del 2022]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v15n1-2/art8.pdf>
6. Bryant AE, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 197.
7. Fernández Maseda MA, Romero Sala FJ. Glomerulonefritis aguda postinfecciosa. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1:303-14.
8. Pan CG, Avner ED. Introduction to glomerular diseases. En: Kliegman RM, editor. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1778 e1-e5.
9. Flores Fx. Isolated glomerular diseases associated with recurrent gross hematuria. En: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editores. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
10. Rodriguez-Iturbe B, Haas M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
11. Usman N, Annamaraju P. Type III Hypersensitivity Reaction. 2021 Agosto 22. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644548.
12. Troche AV, Araya S, Duarte C, Lascurain A. Glomerulonefritis post infecciosa en Pediatría: estudio epidemiológico basado en una población hospitalaria. *Pediatr (Asunción)* [Internet]. 2020;47(1):17-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.31698/ped.47012020004>
13. Hunt EAK, Somers MJG. Infection-related glomerulonephritis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(1):59-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.005>
14. Hernández, Mar Espino. Síndrome nefrítico. *Anales de Pediatría Continuada*, 2014.12(1), 1-9.
15. Saha MK, Pendergraft WF, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 31

16. M Kathryn Liszewski, PhD John P Atkinson, MD. Overview and clinical assessment of the complement system. 2020. Complement measurement. . In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate. [Citado el 5 de abril del 2022].
17. Emmett M, Fenves AZ, Schwartz JC. Approach to the patient with kidney disease. En: Brenner B, Rector R., editores. The kidney. 9.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 845-50.
18. Lee JH, An YK, Yoo HY, Kwak BO, Park HW, Lim SD, Son JS, Chung SC, Kim KS. The Relevance between Renal Ultrasonographic Findings and Disease Course in Two Poststreptococcal Glomerulonephritis (PSGN) Patients. Child Kidney Dis. 2015;19(2):184-189. <https://doi.org/10.3339/chikd.2015.19.2.184>
19. Sharon E O'Brien, MD. Infective endocarditis in children Risks Factors, Microbiology and Diagnosis. 2022. [Citado el 5 de abril del 2022] En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate.
20. Báez de Ladoux D. Glomerulonefritis post infecciosa en Pediatría. Pediatr (Asunción) [Internet]. 2020;47(1):03-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.31698/ped.47012020001>
21. KDIGO Executive Committee. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases [Internet]. Pierre Ronco, Paris, Clinical Investigation. Christina Wyatt, New York, editor. Vol 100 , ISSUE 4S . Publicado en Octubre 2021: 78, 144-147, 177-179. [Citado el 5 de abril del 2022]. Disponible en : <https://kdigo.org/>
22. Serrano Viñuales I, Ruiz Del Olmo Izuzquiza I, Romero Salas Y, Montaner Ramón A, Justa Roldán ML. Glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa. Caso pediátrico. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2019;117(4):e363-7. [Citado el 5 de abril del 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e363>