



GLOMERULONEFRITIS DIFUSA AGUDA (GNDA)

Introducción:

La asociación clínica de orina oscura con escarlatina, se documentó hace más de 200 años y se denominó glomerulonefritis aguda. Cuando se descubrió que la escarlatina era causada por el *Estreptococo* beta hemolítico, se acuñó el término glomerulonefritis post-estreptocócica como sinónimo de glomerulonefritis aguda.

El término glomerulonefritis designa al conjunto de afecciones renales que se manifiestan principalmente con hematuria, proteinuria y diversos grados de compromiso de la función renal; cuya expresión anatomopatológica es la inflamación y proliferación glomerular.

La inclusión del adjetivo "aguda" define una afectación glomerular de etiología generalmente postinfecciosa, con una patogenia, curso clínico y pronóstico característicos.

La palabra "difusa" implica el compromiso de la mayoría de los glomérulos (> 50 %).

La mayoría de las GNDA son postinfecciosas y hay un gran número de agentes bacterianos, virales y parasitarios reconocidos como agentes desencadenantes.

Etiología:

- **Bacterias:** *Estreptococo* Beta Hemolítico Grupo A (comprende el 80 % de las GNDA en Pediatría), asociados con faringitis o infecciones de piel.
- Otros gérmenes: *Estafilococo*, *Neumococo*, *H.Influenzae*, *Enterococo*, *Salmonella typhi*, *Treponema pallidum*, etc.
- **Virus:** Varicela, Sarampión, Parotiditis, Rubeola, Hepatitis B, CMV, Epstein-Barr, Enterovirus, Coxsackie, Onconavirus.
- **Parásitos:** **Toxoplasmosis**, Triquinosis, Paludismo, Filariasis, Tripanosomiasis, Esquistosomiasis.
- **Hongos:** *Coccidioides Immitis*.



Fisiopatología

El daño renal en la GNDA es causado por el depósito glomerular de complejos inmunes inducidos por antígenos de cepas nefritogénicas del *Streptococo* beta-hemolítico del grupo A, con activación de la vía alterna del complemento. Esto provoca liberación de citoquinas y factores quimiotácticos que atraen neutrófilos y macrófagos que intervienen en el proceso inflamatorio y en la injuria glomerular a través de la liberación de sustancias oxidantes, proteasas y factores tisulares que provocan síntesis de matriz extracelular (como el factor transformador de crecimiento TGF-beta).

Cuadro Clínico

La presentación clínica varía desde pacientes con microhematuria asintomática a la clásica signo-sintomatología de síndrome nefrítico agudo: macrohematuria, proteinuria de rango variable (de fisiológico a nefrítico), edema, hipertensión arterial y diversos grados de compromiso de la función renal. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, y cursan la enfermedad con microhematuria, sin edemas ni hipertensión arterial, por lo tanto no consultan y sólo se detectan si se estudian los convivientes del caso sintomático.

En general se recaba el antecedente de una infección faríngea o cutánea previa y el período de latencia puede variar entre 1 a 3 semanas en faringitis y 3 a 6 semanas para infecciones de piel.

Los **signos clínicos relevantes** son la presencia de hematuria y leucocituria, como evidencia de inflamación glomerular, con proteinuria de grado variable. Puede haber hipertensión arterial secundaria a hipervolemia y diverso grado de afectación de la función renal.

Signos de presentación más frecuentes en niños que presentan clínica:

- Edema: predominante en párpados y pies, debido a retención de sodio.
- Hematuria macroscópica: se observa en el 30-50% de los pacientes sintomáticos. Típicamente la orina es color oscuro (té cargado o coca cola) sin coágulos. Desaparece en 2 a 4 semanas.
- Hipertensión arterial (HTA): presente en el 50-90% de los pacientes sintomáticos. Causada por hipervolemia secundaria a retención de agua y sodio. En casos severos puede haber edema pulmonar por Insuficiencia Cardíaca Congestiva. La encefalopatía hipertensiva es poco frecuente pero es una complicación severa que requiere intervención de emergencia.



- El filtrado glomerular puede ser normal o estar disminuido, con un grado variable de insuficiencia renal aguda. Si existe elevación de creatinina plasmática, el fallo renal agudo puede ser oligúrico o no oligúrico. Raramente requiere diálisis y el filtrado glomerular se normaliza en dos semanas (ver GNRP como complicación).
- Proteinuria variable, de rango fisiológico a masivo. Puede haber Síndrome Nefrótico de corta duración que no es signo de mal pronóstico si se resuelve dentro de las primeras dos semanas.

DIAGNOSTICO:

ANAMNESIS

- **ENFERMEDAD ACTUAL:** Especificar forma de comienzo y duración de los síntomas: hematuria, edemas, oliguria, cefalea, etc..

- **ANTECEDENTES PERSONALES:**

* Infecciones recientes (en el transcurso del mes anterior al comienzo del cuadro actual): infección de VAS (angina, otitis, etc.), escarlatina, piodermitis, exantemas, púrpura, otros procesos infecciosos. Edad de riesgo: 2 a 18 años, con mayor incidencia en la edad escolar.

* Enfermedad nefrourológica previa.

* Derivaciones ventrículoatriales (shunt nefritis).

* Cardiopatías (CIV)

- **ANTECEDENTES FAMILIARES:**

* Infecciones de VAS o impétigo entre los convivientes.

EXAMEN FISICO

- Peso y talla (percentilar)
- TA, FC y FR.



- Presencia o no de Edemas
- Lesiones cutáneas (piodermitis presente o lesiones cicatrizales de piodermitis)
- Examen de fauces
- Signos de ICC (taquicardia, ritmo de galope, ingurgitación yugular, hepatomegalia dolorosa).
- Signos de edema pulmonar (tos, rales húmedos difusos, subcrepitantes, ortopnea, cianosis).
- SNC: Trastornos del sensorio, signos neurológicos focales (parálisis facial), paresias.
- Trastornos de la visión (visión borrosa, escotomas).

EXAMENES DE LABORATORIO

- Orina completa: densidad (> 1020 en fase temprana u oligúrica previa al tratamiento con diuréticos), proteinuria de rango variable, hemoglobinuria, sedimento: la presencia de cilindros hemáticos y/o GR dismórficos ($> 75\%$) localizan la hematuria glomerular (búsqueda cuidadosa de cilindros hemáticos [60-85% de pacientes internados], repetirla seriadamente si no se ven (c/48 hs, durante la primer semana de evolución), suele haber leucocituria como signo de inflamación glomerular. Macrohematuria (30-50% de pacientes que requieren internación), orina oscura, color amarronado debido a la transformación de la Hb en hematina.
- Hemograma: puede encontrarse anemia dilucional, recuento de GB normales o levemente aumentados.
- Urea: puede estar elevada en 2/3 de los pacientes sintomáticos
- Creatinina: puede estar elevada en el 20% de los pacientes sintomáticos. Si el aumento es significativo ($> 50\%$ del valor normal) monitorear cada 24 hs para confirmar o descartar la forma rápidamente progresiva que requiere interconsulta al nefrólogo y tratamiento específico con una ventana de oportunidad de tratamiento de 15 días (es una urgencia nefrológica).
- Ionograma y bicarbonato plasmático
- Característicamente, si el paciente no recibió diuréticos, la excreción urinaria de Na es baja ($\text{FeNa} < 1$) y la osmolaridad y/o densidad urinaria son altas, indicando que el túbulo renal se comporta como si hubiera hipovolemia.
- Signos de contacto estreptocócico: ASTO y, si es Negativo, Estreptozyne (sobre todo con foco cutáneo ya que la estreptolisina O se une a los lípidos de la piel y no eleva los títulos en sangre). Los niveles de ASTO aumentan luego de 2 a 4



- semanas del episodio de faringitis y permanecen elevados durante meses (pueden persistir elevados hasta 6 meses).
- Complemento hemolítico total y/o C3 y C4 (hipocomplementemia en 90% pacientes). La disminución del C3 puede ocurrir incluso antes de los síntomas y signos de GNDA y los valores vuelven a la normalidad en 8 semanas. Se activa la vía alterna del complemento, por lo cual los niveles de C4 no están disminuidos (excepto en el caso de la endocarditis infecciosa). No se justifica pedir FAN ni anti ADN de inicio si no hay sospecha de enfermedad sistémica.
 - Proteinuria cuantitativa (24 hs): es de rango variable.
 - Cultivo de fauces o de impétigo buscando *Streptococo* betahemolítico

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

- Telerradiografía de tórax (evaluar cardiomegalia, derrame pleural, edema pulmonar, puede haber imágenes de condensación pulmonar que revierten en 48-72 hs cuando el paciente vuelve a su peso seco)

CRITERIOS DE INTERNACION

- TA > pc 99 para edad y talla o con signos neurológicos concomitantes a la HTA
- Edemas con signos de hipervolemia
- Oliguria
- Creatinina > 50 % del valor esperable para peso y edad y/o aumentos progresivos de mas de 0.5 mg/dl en 24 hs
- Riesgo social

TRATAMIENTO

El manejo implica el control de los signos y síntomas del paciente:

1. control de TA
2. manejo conservador de la insuficiencia renal aguda.



Como el edema y la HTA tienen un origen común (hipervolemia por retención tubular de Na), el manejo inicial incluye restricción hídrica, dieta hiposódica y diuréticos de asa. (Consenso de expertos)

- LIQUIDOS:

Con edemas y/o hipervolemia el aporte hídrico a suministrar se calcula como :

Pérdidas insensibles (PI) = 35 % de necesidades basales (NB) más la diuresis que exceda el cálculo estimado de descenso de peso diario.

Ej.: paciente de 20 Kg con sobrepeso estimado en 15 %, se desea un descenso de peso gradual para alcanzar peso seco en 48 hs. La pérdida del 7.5 % del peso en las primeras 24 hs equivale a 1.5 kg, es decir que el aporte hídrico calculado es : $PI\ 35\ \% NB\ (1500\ ml) = 525\ ml$ + la diuresis por encima de 1.5 lt, es decir que si el paciente orina 2 lt se repondrán $PI + 500\ ml$, y si orina 3 lt el total a reponer en 24 hs es $PI + 1.5\ lt$.

Este ejemplo explica porqué no es correcto indicar $PI +$ mitad de diuresis como fórmula general de reposición hídrica, sino que hay que evaluar el sobrepeso y las pérdidas de cada paciente en particular para calcular el ingreso adecuado de líquidos que el paciente requiere.

Sin edemas y/o hipervolemia se repondrán las $PI +$ el total de la diuresis.

- SODIO:

- dieta hiposódica estricta (2-3 gr Na/día) si hay oliguria y/o HTA y/o edemas.

- dieta libre sin agregado de sal si no están presentes los signos anteriores.

ANTIBIOTICOS (ATB):

El tratamiento con ATB en las infecciones estreptocócicas no parece prevenir el desarrollo de GNDA, sin embargo, con criterio epidemiológico es apropiado indicar tratamiento ATB en aquellos pacientes en que se pueda establecer etiología estreptocócica por clínica o laboratorio. En estos casos el tratamiento será el indicado para una faringitis estreptocócica. La quimioprofilaxis a largo plazo es innecesaria ya que es infrecuente la recurrencia de la infección estreptocócica con otra cepa nefritogénica.



HIPERTENSION ARTERIAL:

Se considera que un niño tiene HTA cuando los valores de presión sistólica o diastólica superan el percentilo 95 de TA para edad y/o talla. Recordar que el ancho del mango neumático debe cubrir 2/3 de la longitud y 2/3 de la circunferencia del brazo.

- Con TA > 95 pc : diuréticos, Furosemida a 2 mg/kg/dosis e.v. De no obtener una respuesta diurética adecuada (diuresis = 10 ml/kg en 1 hora): repetir el diurético a 4 mg/kg/dosis. Si no hay respuesta, interconsulta al nefrólogo. Los diuréticos de asa (furosemida) son más efectivos que otros agentes antihipertensivos ya que el mecanismo fisiopatológico de la HTA es la hipervolemia por retención hidrosalina.

Cuando en presencia de una buena respuesta diurética, con disminución de peso del paciente, aun persiste la HTA, antes de agregar otro agente antihipertensivo o consultar al nefrólogo, revisar la dieta hiposódica del paciente (en el 90% de los casos se resuelve explicando la importancia de la dieta para obtener el cumplimiento de la misma y la normalización de la TA).

- En crisis hipertensiva se puede usar nifedipina (bloqueante cálcico) por vía oral (no sublingual) en dosis de 0.2 - 0.5 mg/kg/dosis (dosis máxima 3 mg/kg/día)

ALTERACIONES DEL MEDIO INTERNO:

- Hiperkalemia ($[K]_{pl} > 5.5 \text{ mEq/l}$): el 25 % de las GNDA complicadas puede presentar hiperkalemia. El tratamiento consiste en restricción de potasio en la dieta, resinas de intercambio (resincalcio 0.5-1 gr/kg/dosis) y diuréticos. En caso de IRA oligúrica o anúrica, con incapacidad de responder a los diuréticos, está indicada la diálisis (derivación a servicio de nefrología pediátrico).
- Hipernatremia ($[Na]_{pl} > 150 \text{ mEq/l}$): la hipernatremia no es frecuente, se observa en los pacientes que consultan en forma tardía, es decir, en los que no se restringió la ingesta dietética de sodio. El tratamiento consiste en: diuréticos, restricción dietética de la ingesta de sodio y, en caso de IRA con falta de respuesta a la terapéutica diurética, está indicada la diálisis.



- **Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP):** Disminución rápida y progresiva de la función renal en el curso de semanas. Sospechar siempre que la disminución del FG sea progresiva (aumento > 0.5 mg/dl/día de la Creatinina pl) o sea estable pero persista más de 2 semanas. Es motivo de interconsulta y/o derivación al nefrólogo para la realización de Biopsia renal y tratamiento con pulsos endovenosos de metilprednisolona. Recordar que la ventana terapéutica de oportunidad es estrecha (dos semanas) por lo que el diagnóstico y derivación para tratamiento precoz es importante para asegurar el pronóstico renal del paciente.

CONTROL DE EVOLUCION

- **CLINICO:**

* Peso diario. Evaluar: si el descenso de peso es el calculado o no (revenir el aporte hídrico indicado). No provocar un descenso > 10%/día.

* FC, FR, TA cada 6 hs.

* Balance de ingresos y egresos.

- **LABORATORIO:**

* Orina completa: 2 veces por semana.

* Urea pl, Creatinina pl y medio interno (ionograma y EAB): al ingreso y a las 48-72 hs de evolución y, luego, de acuerdo a las cifras iniciales y a la evolución del cuadro clínico.

* ASTO y si es negativo Estreptozyne (si son normales repetir a los 15 días).

* C3: si es normal repetir semanalmente (hasta el mes de evolución). Si la hipocomplementemia de etapa aguda no normaliza en 8 semanas es indicación de interconsulta al nefrólogo para descartar otra glomerulopatía hipocomplementémica y eventual biopsia renal.

- **RADIOLOGICO:**

* Telerradiografía de tórax: si es patológica (agrandamiento cardíaco, edema de pulmón, imágenes compatibles con neumonía) repetir una vez alcanzado el peso teórico.



INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL

* Sospecha de GN rápidamente progresiva (GNRP): con oliguria severa o anuria que no responde a la furosemida, con ascenso diario de urea pl de 50 mg % o ascenso de creatinina pl de 0.5 mg/dl/día durante 3 controles sucesivos en la primer semana de evolución.

* Persistencia de síndrome nefrótico (SN) más allá de 3 semanas de evolución.

* Sintomatología sistémica significativa (artralgias, serositis, rash, etc.).

* Casos en que no se pueda documentar etiología infecciosa y/o C3 bajo, salvo que el cuadro sea benigno y la evolución favorable en 3 meses.

* C3 persistentemente bajo luego de 8 semanas.

* Proteinuria significativa (no nefrótica) persistente más de 2 meses.

* Disminución del FG persistente más de 30 días.

COMPLICACIONES

• INSUFICIENCIA CARDIACA (IC):

* Secundaria a hipervolemia y/o HTA, no responde a tratamiento digitálico, se trata con furosemida 2 a 8 mg/kg/dosis e.v., de no mejorar el cuadro (poca respuesta diurética), está indicada la diálisis peritoneal hipertónica o hemodiálisis para la rápida corrección de la hipervolemia.

• ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA:

* Generalmente asociada a HTA de rápida instalación (recordar que lo que importa es la rapidez del ascenso de la T.A.), es una emergencia médica y se debe intentar disminuir la TA lo más rápido posible. El tratamiento es el referido en la sección de tratamiento (HTA con síntomas de disfunción SNC).

* Si hay convulsiones utilizar lorazepam a 0.1 mg/kg/ev. Recordar que la dosis máxima es de 4 mg (1 ampolla).

• OLIGURIA SEVERA PERSISTENTE O ANURIA :



* Alrededor del 10 % de pacientes internados con GNDA tienen anuria u oliguria persistente. El tratamiento es el de la insuficiencia renal aguda (IRA) oligúrica : mantener el balance hidroelectrolítico, corregir las alteraciones del medio interno, mantener un aporte calórico adecuado y evaluar la realización de diálisis si es necesario (ver normas de IRA).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- **GN hipcomplementémicas:**
 - L.E.S.: el 40 - 75 % de los pacientes con LES presentan afectación renal. Generalmente los signos y síntomas extrarrenales (síntomas constitucionales, fiebre, rash, artralgias, serositis, compromiso SNC, anemia, leucopenia, plaquetopenia) preceden o coexisten con el compromiso renal.
 - GN Membranoproliferativa (MP)

CONTROL DEL GRUPO FAMILIAR

- Búsqueda de infección estreptocócica familiar (según examen físico cultivo de fauces o de lesiones dérmicas).
- Tratamiento ATB con penicilina si hay evidencia clínica o bacteriológica de infección estreptocócica.
- Orina completa y determinación de TA a los convivientes en edad de riesgo para detectar casos subclínicos.

SEGUIMIENTO POSTERIOR AL ALTA

La determinación de la TA y los exámenes de orina buscando proteinuria y hematuria son los parámetros fundamentales del seguimiento, una vez recuperado el FG normal.

No es necesario restringir las actividades habituales del niño una vez recuperada la función renal y normalizada la TA.



- TA, Proteinuria cuantitativa y sedimento de orina : a la semana, 1º, 3º, 6º y 12º meses posteriores al alta. La dieta hiposódica se mantiene un mes posterior al alta, por lo que en el control del es, si recuperó función renal y la TA es normal, se suspende la restricción de sodio.
- Función renal (Clearance de creatinina o creatinina pl y urea pl): al 1º, y 12º meses posteriores al alta.
- Recordar que una vez superada la etapa aguda, puede haber recurrencias de la macrohematuria, asociadas a ejercicio físico o a infecciones (virales o bacterianas) sin que eso signifique recurrencia de la enfermedad. En estos casos, la macrohematuria cursa sin edemas, sin HTA y sin aumento de la urea o creatinina plasmáticas.
- La persistencia de proteinuria significativa por más de dos meses o de HTA persistente en los controles, o de falta de normalización de C3 luego de 8 semanas de evolución son indicación de interconsulta a nefrólogo pediatra.

PRONOSTICO

- La recuperación de la GNDA es completa en el 95 % de los pacientes con etiología postestreptocócica confirmada.

Los factores asociados a mal pronóstico son la presencia de GNRP con proliferación extracapilar (semilunas) en la biopsia renal, proteinuria de rango nefrótico que no resuelve dentro del primer mes y niveles de C3 normales.

UNIDAD DE NEFROLOGIA – HOSPITAL DE NIÑOS “R. GUTIERREZ”



Bibliografía sugerida

1. Couser WG. Glomerulonephritis. Lancet 1999 May 1;353(9136):1509-15.
2. Rodriguez-Iturbe B: Postinfectious glomerulonephritis. Am J Kidney Dis. 2000 Jan;35(1):XLVI-XLVIII.
3. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. Lancet. 2005 May 21-27;365(9473):1797-806.
4. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2008 Oct;19(10):1855-64.
5. Long S. 50 years ago in the Journal of Pediatrics: The roentgen appearance of the chest in acute glomerulonephritis in children. J Pediatr. 2014 Apr;164(4):706.
6. Kirkpatrick JA, Fleisher DS. The roentgen appearance of the chest in acute glomerulonephritis in children. J Pediatr. 1964 Apr;64:492-8.