

## VALOR DE LOS NIVELES DE C3 Y C4 EN EL DIAGNOSTICO DE GLOMERULONEFRITIS AGUDA POSTESTREPTOCOCCICA

- \* Dra. Rocio Gómez Villanueva
- \* Dr. Samuel Chan Santos
- \* Dr. Osvaldo Wesly Quezada
- o Dr. Julio M. Rodríguez Grullon

### INTRODUCCION

La Glomerulonefritis Aguda Postestreptocócica es una enfermedad ampliamente conocida sobre la cual se han realizado numerosas investigaciones versadas en diferentes aspectos de la misma.

Las primeras investigaciones datan probablemente del siglo XIX, cuando Bright describió una enfermedad manifestada por la aparición brusca de edema y orina "albuminosa" (1836)<sup>1</sup>. Desde entonces, médicos a través de todo el mundo han reconocido a la Glomerulonefritis Aguda Postestreptocócica como una enfermedad autolimitada de la niñez que se manifiesta también por hematuria e hipertensión. Posteriormente, estudios epidemiológicos demostraron que esta entidad podía aparecer luego de una infección de piel o del tracto respiratorio superior<sup>2</sup>. Parke (1969) propuso que los estreptococos que infectan la piel tenían un poder limitado de invasión y que éstos no eran simplemente cepas deficientes en alguna propiedad necesaria para su establecimiento en el tracto respiratorio sino, que éstas poseían una habilidad especial para colonizar pequeñas heridas y así producir una infección localizada a la piel<sup>3</sup>.

A medida que las investigaciones epidemiológicas al-

canzaron mayor auge y desarrollo, se hizo aparente que la mayoría de los casos ocurrían después de la infección con determinados serotipos de estreptococos, de donde surge el concepto de cepas "nefritogénicas" de estreptococos<sup>2</sup>. Este concepto contribuyó a explicar la alta incidencia de nefritis que se alcanzaba cuando se producía una epidemia con ciertos serotipos y la tendencia al desarrollo de múltiples casos en corto tiempo dentro de familias infectadas con cepas nefritogénicas. Uno de los autores que más ha contribuido a dilucidar este aspecto epidemiológico ha sido el Dr. H. C. Dillon del Departamento de Pediatría de la Universidad de Alabama. Dillon y colaboradores no sólo confirmaron a los serotipos 2, 49 y 60 como los más frecuentemente incriminados en piodermis-nefritis, sino que descubrieron también a los nuevos serotipos 59, 60 y 61 al aislarlos por primera vez en pacientes con glomerulonefritis asociada a piodermis. El descubrimiento de los nuevos serotipos fue posible gracias a los trabajos del mismo autor en el perfeccionamiento de antiseros de referencia más específicos para el antígeno M presente en la pared celular del estreptococo<sup>4-5-6</sup>.

A nivel nacional, se han publicado dos revisiones de casos de Glomerulonefritis Aguda en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral de Santo Domingo, las que documentan aspectos estadísticos, epidemiológicos y clínicos de la enfermedad<sup>7-8</sup>. Una serie adicional de carácter prospectivo, fue realizada en el mismo centro de salud por De los Santos y Rodríguez<sup>9</sup> acerca del manejo ambulatorio y de las complicaciones en 145 pacientes con Glomerulonefritis Aguda.

Es de interés señalar igualmente, los estudios de seguimiento realizados en 760 pacientes del Sur de Trinidad luego de 2 - 6 años de haber desarrollado Glomerulonefritis Aguda Postestreptocócica, y en 534 de los mismos pacientes, 12 - 17 años después<sup>10-11</sup>. Esta serie es probablemente la que mejor documenta la evolución a largo plazo de la

\* Médicos egresados de la escuela de medicina de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), Santo Domingo, R. D.

o Profesor de Pediatría, Escuela de Medicina Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), Santo Domingo, R. D.

Trabajo presentado en los congresos de Pediatría Cuba 84, VII Latinoamericano, XIV Panamericano y XXI Nacional del 11 al 16 de Noviembre 1984, Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba.

Glomerulonefritis Aguda Postestreptocócica; en ella se concluye que esta enfermedad parece tener una baja tendencia hacia la cronicidad con una resolución continúa de más de cuatro años de duración. Aunque en el seguimiento después de 12 - 17 años se observó un aumento en la proporción de pacientes con orina anormal, el pronóstico permaneció bueno en términos generales.

Con las investigaciones iniciadas por K. Lange y diferentes colaboradores (1951-1960) acerca de los cambios en los niveles séricos del complemento durante el curso y el tratamiento de Glomerulonefritis Aguda, y del significado de estos mismos niveles en el diagnóstico y pronóstico de la Glomerulonefritis Aguda y Subaguda y del Lupus Eritematoso Diseminado, no sólo se despertó interés en la naturaleza inmunológica de la enfermedad sino también se obtuvo una prueba diagnóstica adicional para la misma<sup>12-13</sup>. Una década más tarde, Derrick et al. (1970) publicaron los resultados de una serie prospectiva de 784 casos con Glomerulonefritis Aguda franca o asintomática en los que se demostraron niveles bajos de C3 previo al inicio, o en ausencia, de hematuria o de otra evidencia de nefritis.<sup>2</sup>

Hunsicker, Ruddy, Carpenter, Schur, Merrill, Müller-Eberhard y Austen (1972), ampliaron el concepto de la participación de C3 en nefritis y de la subsecuente vía de activación del complemento al investigar el mecanismo de depresión de C3 en 41 pacientes con Glomerulonefritis Crónica y en 20 casos de Lupus Eritematoso Sistémico. Los hallazgos de esa serie sugirieron que, en el Lupus Eritematoso Sistémico, la Vía Clásica es la que se activa con participación secundaria de la Vía Alterna, mientras que en la Glomerulonefritis Crónica que cursa con niveles bajos de C3, se activa exclusivamente la Vía Alterna<sup>14</sup>.

Fearon, Austen y Kazatchkine han realizado extensas investigaciones acerca de los mecanismos de regulación y de activación de la Vía Alterna del Sistema de Complemento (1977, 1978, 1980). Estos autores del Departamento de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de Harvard, no sólo han enunciado conceptos acerca de la resistencia del huésped contra infecciones microbianas aportadas por este sistema, sino también han confirmado la participación de la Vía Alterna en la patogénesis de diversas enfermedades, entre ellas, la Glomerulonefritis Aguda Postestreptocócica<sup>15-16-17</sup>.

La evidencia más reciente del valor diagnóstico de los niveles de C3 ha sido aportada por Madaio y Harrington (1983), quienes califican la titulación de C3 como la piedra angular en el desciframiento de enfermedad glomerular<sup>18</sup>.

Motivados por estas últimas publicaciones y por el hecho de que en nuestro país aún no se ha presentado ningún estudio referente a la participación del Sistema de Complemento en la Glomerulonefritis Aguda Postestreptocócica, decidimos llevar a cabo la presente investigación. Nuestra finalidad es despertar el interés de la clase médica dominicana para que se incluya la determinación de C3 entre las pruebas de gabinete de la Glomerulonefritis Aguda. Por otra parte, pretendemos abrir el camino para investigacio-

nes subsecuentes sobre este tema de tanto interés en el campo científico actual.

## POBLACION ESTUDIADA

Se escogieron 32 pacientes del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral ingresados bajo el diagnóstico de Glomerulonefritis Aguda. Con previa anuencia del padre o acompañante del paciente, se tomaron una muestra de 10cc. de sangre venosa, una muestra de orina y una muestra para cultivo de garganta y/o piel. Se pedía también a los tutores del paciente la información necesaria para completar un cuestionario especialmente diseñado para este trabajo. La primera parte del mismo contenía los datos generales del paciente: la segunda, los signos de presentación; la tercera, las complicaciones propias de la enfermedad; la cuarta contenía las fechas en las cuales aparecieron los síntomas de infección por el estreptococo, el inicio de las manifestaciones renales, la fecha de la primera consulta y el período de incubación y la última parte, hacía referencia al examen físico.

Con los datos clínicos obtenidos en el cuestionario y los resultados del laboratorio, verificábamos la veracidad del diagnóstico y procedíamos a incluir al paciente en el estudio si, además de presentar hematuria microscópica, exhibía edema, oliguria, hipertensión arterial, hematuria macroscópica y/o lesiones de piel. Es decir, la condición sine qua non requerida era la hematuria microscópica. Además, todos los pacientes fueron seguidos por el Departamento de Nefrología del citado hospital como casos ingresados o como casos ambulatorios, y todos evolucionaron en la forma característica de GNAPE lo que corroboró en forma definitiva al diagnóstico.

## POBLACION DE CONTROL

La población de control estuvo compuesta por 10 niños sin evidencias de infección estreptocócica ni enfermedad renal pre-existente. Estos niños eran similares en edad, raza y distribución de sexo a los pacientes de la población estudiada. A estos pacientes se les tomó una muestra de 10cc. de sangre venosa, bajo las condiciones anteriormente mencionadas, para realizar determinaciones séricas de C3, C4 y ASO y Creatinina.

## METODOS

La tensión arterial se obtuvo mediante esfigmomanómetros de aire con brazaletes individuales que variaban según la longitud del brazo del paciente de tal forma que el brazalete cubriera las dos terceras partes del brazo. Utilizábamos equipo de fabricación japonesa marca Kosan.

El examen de orina y el hemograma se efectuaron por los medios rutinarios de laboratorio.

La cuantificación de creatinina en suero se efectuó con reactivos de Diagnostics Specialties. El método usado para

cuantificar creatinina es un método colorimétrico basado en la reacción de Jaffe.

La titulación de antiestreptolisina O fue realizada con los reactivos Streptolisin O de la casa Hyland.

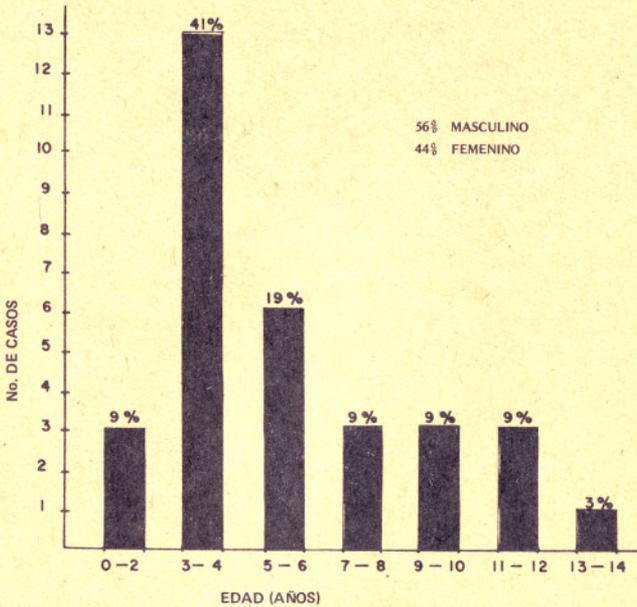
Las concentraciones séricas de C3 y C4 fueron determinadas mediante el uso de placas o endoplates para inmunodifusión radial de los laboratorios Kallestad.

Las muestras de cultivos de garganta y piel fueron sembradas en placas individuales conteniendo los medios de Agar sangre y Agar chocolate. Las muestras de piel eran también cultivadas en un medio conteniendo manitol.

Para los resultados de C3, C4, ASO y Creatinina utilizamos como referencia para determinar los límites normales los valores obtenidos en la población control.

**RESULTADOS**

La mayor incidencia de casos de esta serie se encuentra en el grupo de edades de 3-4 años, abarcando un total de 13 pacientes, lo que corresponde a un 40.6%. Por debajo de 3 años, se reportaron 3 casos (9.4%), hallazgo similar a otras series realizadas en el mismo centro de salud (Defilló et al., 1971, 1979). La edad media fue de 5.6 años y el modo (edad más frecuente) de 3 años (Gráfica No. 1).



**Gráfica No. 1**

El sexo femenino prevaleció en esta investigación prospectiva, con un total de 18 casos (56.2%), mientras que en el sexo masculino se reportaron 14 casos (43.75%).

Un total de 19 pacientes procedían del Distrito Nacional lo que corresponde a un 59.4%; los pacientes procedentes del interior sumaron 13 casos que equivalen a un 40.6%.

En la Tabla No. 1 se ilustra la frecuencia de los síntomas de presentación. El signo clínico más frecuente fue el edema, el cual se presentó en todos los casos excepto uno

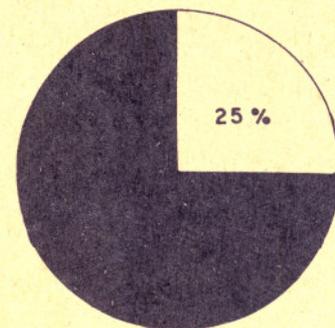
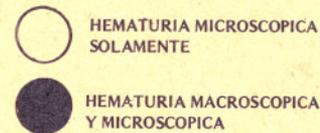
SINTOMAS Y SIGNOS DE PRESENTACION	No. DE CASOS	%
EDEMA	31	97
HEMATURIA MACROSCOPICA	24	75
OLIGURIA	10	31
FIEBRE	18	56
DIFICULTAD RESPIRATORIA	14	44
OTROS	17	53

**Tabla No. 1**

(96.9%); el segundo signo más frecuente fue la hematuria franca (macroscópica) que englobó 24 casos, lo que corresponde a un 75% (Gráfica No. 2). Es interesante señalar que en esta serie se observó una frecuencia inusual de fiebre y dificultad respiratoria, presentándose en 18 y 14 casos respectivamente (56.2% y 43.7%). Oliguria fue el quinto signo más frecuente, reportándose en 10 casos (31.25%). Otros signos y síntomas de presentación incluyeron náuseas, vómitos, dolor abdominal, tos, cefalea y adenopatía cervical englobando todos 53.1%.

Un total de 27 pacientes presentó evidencia de infección clínica estreptocócica. De éstos, 19 casos mostraron lesiones de piel (59.4%), mientras que sólo 4 casos (12.5%) presentaron faringoamigdalitis. En otros 4 casos se reportó la coexistencia de ambas lesiones (12.5%) y en 5 pacientes (15.6%) no hubo evidencia de ninguna de ellas (Tabla No. 2).

Se observó que el 90.6% de todos los casos (29 pacientes) presentó hipertensión arterial sistólica, lo que corresponde a su vez al 78.6% de los pacientes masculinos y al 100% de las pacientes femeninas. Asimismo, 27 casos (84.4%) presentaron niveles elevados de presión diastólica manteniéndose el predominio del sexo femenino sobre el masculino (94.4% vs 71.4%). En 3 casos masculinos, las



**Gráfica No. 2**

## EVIDENCIA DE INFECCION CLINICA ESTREPTOCOCCICA

TIPO DE INFECCION	No. DE CASOS	%
PIODERMITIS	19	59
FARINGITIS	4	12.5
AMBAS	4	12.5
NINGUNA	5	16
TOTAL	32	100.0

Tabla No. 2

cifras tensionales sistólicas se encontraron por debajo del valor medio normal y en 3 pacientes adicionales (2 varones y una hembra) se reportaron niveles normales de tensión arterial diastólica.

Como se observa en la Tabla 8, la complicación más frecuente fue la Insuficiencia Cardíaca abarcando el 18.7% de los casos, cifra significativamente más baja que la reportada anteriormente por Defilló et al. de 25.8% (1979).

En otros 2 pacientes (6.2%) se presentó Insuficiencia Renal Aguda y en un caso se reportó Encefalopatía Hipertensiva (3.1%). Uno de los casos con insuficiencia renal aguda y estado tóxico generalizado, falleció en el hospital.

En 4 casos se reportó la presencia concomitante de neumonía basal diagnosticada por hallazgos clínicos y radiográficos. Un caso adicional mostró signos y síntomas de otitis aguda externa.

El período de incubación osciló entre 1-24 días, con un valor medio de 10 días y una desviación standard de 6.4 días.

Los exámenes de orina realizados mostraron que en todos los casos ocurrió hematuria microscópica (100%), aunque sólo en 24 pacientes (75%) la orina fue francamente oscura (Tabla No. 3). Treinta pacientes (93.7%) mos-

## EXAMEN DE ORINA

ELEMENTOS ANORMALES	No. DE CASOS	%
HEMATURIA MICROSCOPICA	32	100
PROTEINURIA	30	94
PROTEINURIA Y HEMATURIA MICROSCOPICA	24	
CILINDROS HEMATICOS	6	19
HEMATURIA MICROSCOPICA, CILINDROS		
HEMATICOS Y PROTEINURIA		19

Tabla No. 3

traron además albuminuria de 1-3 cruces, y en sólo 6 casos (18.7%) se demostró la presencia de cilindros hemáticos. La combinación de sangre oculta y albuminuria se presentó

pues en 30 pacientes (93.7%), 6 casos de los cuales (18.7%) mostraron además cilindros hemáticos, o sea, la combinación triple de sangre oculta, albuminuria y cilindros hemáticos. No hubo casos que mostraran la combinación exclusiva de sangre oculta y cilindros hemáticos. En el 100% de los casos se reportó también la presencia de hematíes, distribuidos en la siguiente proporción: 43.7% de los casos presentaron menos de 25 hematíes por campo, 18.8% entre 25 y 50 y 37.5% más de 50 eritrocitos por campo (Tabla No. 4).

HEMATIES / CAMPO	No. DE CASOS	%
< 25	14	43.7
25 - 50	6	18.8
> 50	12	37.5
TOTAL	32	100.0

Tabla No. 4

Muestras para cultivo de piel y/o garganta se tomaron en todos los casos. El Estreptococo beta hemolítico, por su parte, resultó positivo en sólo una de 25 muestras de garganta y en una de 10 muestras de piel. Este último fue el único caso comprobado de infección estreptocócica ya que el paciente en cuestión, presentó concomitantemente un cultivo negativo de garganta. La Tabla No. 5 ilustra la distribución de los resultados.

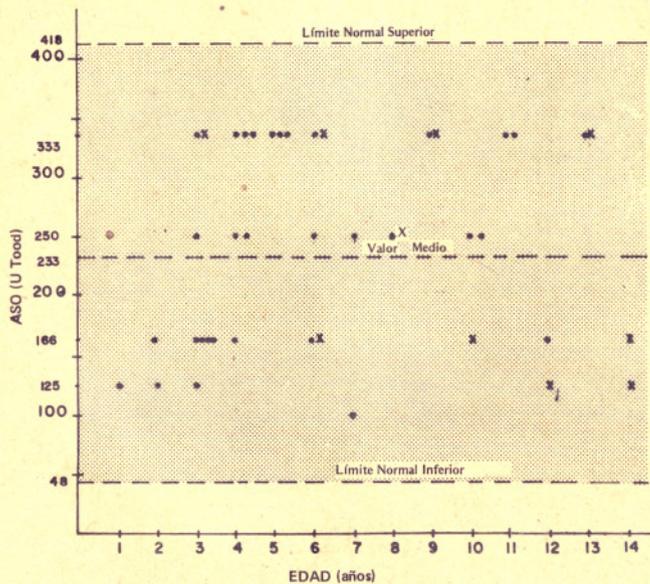
HALLAZGOS BACTERIOLÓGICOS	FUENTE DE CULTIVO			No. DE CULTIVOS	%
	GARGANTA	PIEL	GARGANTA / PIEL		
FLORA NORMAL	12	0	1 / 0	13	37.1
NO CRECIMIENTO DE MICROORG. A LAS 48 HORAS	2	2	5 / 3	12	34.3
ESTAFILOCOCO AUREUS	1	1	1 / 3	6	17.1
ESTREPTOCOCO BETA HEMOLITICO	1	0	0 / 1	2	5.7
OTROS	2	0	0 / 0	2	5.7
TOTAL	18	3	7 / 7	35	100

Tabla No. 5

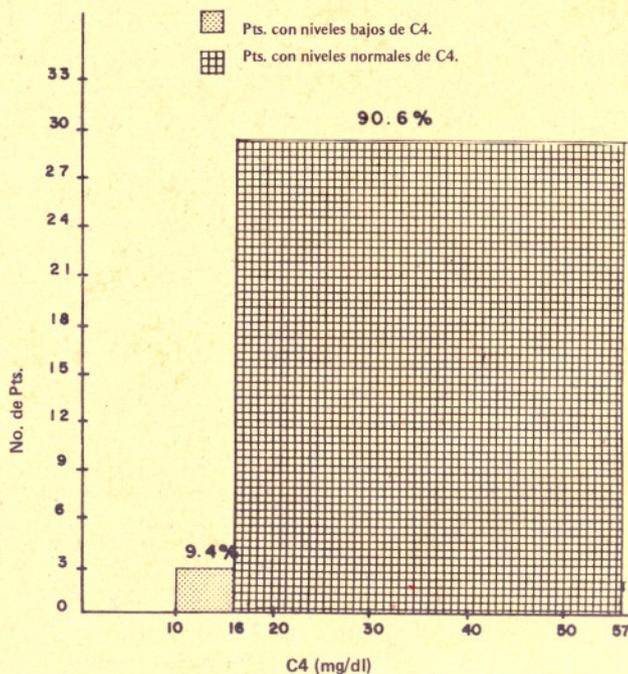
Según ilustra la Gráfica No. 3 los 32 casos de esta serie mostraron niveles de ASO dentro de los límites normales (48-418 U Todd).

En los 32 casos de este estudio se reportaron niveles bajos de C3, es decir, menores de 96.4 mc/dl, tal como exponemos en la Gráfica No. 4. La mayoría de los casos presentó cifras entre 21-40 mg/dl y el 37.5% mostró niveles entre 41-90 mg/dl.

Con relación a las determinaciones de C4, estas mues-

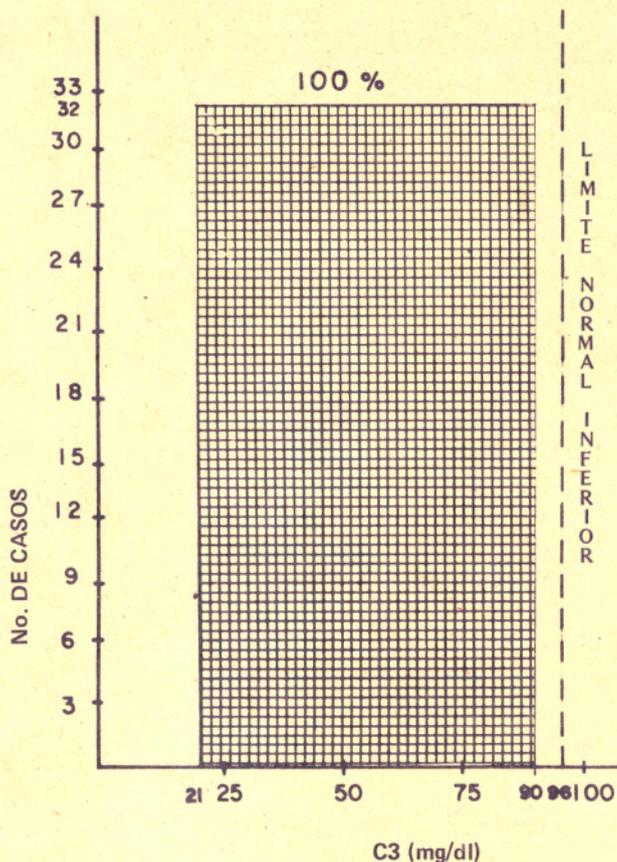


Gráfica No. 3



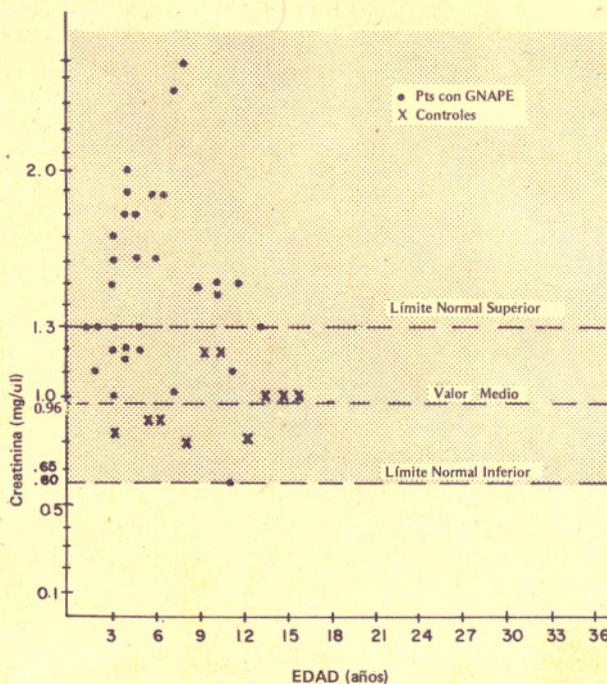
Gráfica No. 5

Las determinaciones del nivel sérico de Creatinina oscilaron entre 0.6 - 2.5 mg/dl. Catorce paciente (43.8%) presentaron niveles dentro de los límites normales, mientras que en 16 casos (50%) se reportaron titulaciones ligeramente elevadas lo que sugiere cierto grado de compromiso renal. En los dos casos (6.2%) que clínicamente manifestaron Insuficiencia Renal Aguda, se reportaron 2.4 y 2.5 mg/dl, cifras compatibles con la misma. Gráfica No. 6.



Gráfica No. 4

tran que 29 pacientes (90.6%) presentaron valores normales (16.3-57.1 mg/dl) y 3 casos (9.4%) mostraron niveles por debajo del límite inferior normal. Gráfica No. 5.



Gráfica No. 6

Las concentraciones de hemoglobina variaron entre 8.1 - 14 g%, obteniéndose un valor medio de 10.4 g% y una desviación standard de 1.5 g%. El nivel medio del hematocrito correspondió a 33.2% con una desviación standard de 6.6%. El mayor número de glóbulos blancos registrado fue de 11,900/mm<sup>3</sup>, y el menor de 3,900/mm<sup>3</sup>, correspondiendo a un valor medio de 7,118/mm<sup>3</sup> y a una desviación standard de 2,267/mm<sup>3</sup>.

### COMENTARIOS

Desde 1970, Derrick y colaboradores propusieron el incuestionable valor diagnóstico de la determinación de C3 al demostrar niveles bajos de dicho componente<sup>2</sup>, no sólo en el 90% de los pacientes con GNA franca, sino también en el 5% de los congéneres de dichos pacientes; este último grupo presentó niveles disminuidos de C3 como única evidencia sugestiva de GNA. Dodge et al. publicaron en 1972 una serie prospectiva de 47 casos de GNAPE donde todos los casos, excepto uno, mostraron niveles bajos de C3<sup>19</sup>. En ese mismo año, Hunsicker y colaboradores demostraron que 21 de 41 pacientes (51%) con Glomerulonefritis crónica tenían niveles bajos de C3 exclusivamente<sup>14</sup>, en comparación con el 65% de pacientes con Lupus Eritematoso que tenían a su vez titulaciones bajas de C4. Strife et al.<sup>20</sup> presentaron en 1974 una revisión de 182 pacientes con GNA reportando una incidencia de 89% de valores bajos de C3.

No podemos hacer comparaciones a nivel nacional porque ésta es la primera serie prospectiva que investiga los niveles de C3 en pacientes con GNA en el país. Sin embargo, nos parece adecuado hacer comparaciones con otras pruebas que sí se han realizado en investigaciones dominicanas ya que por omisión, ponen de manifiesto precisamente la importancia capital de la determinación de C3 en el estadio inicial de todo paciente con GNA.

Al igual que las series nacionales consultadas<sup>7-8-9</sup>, encontramos una mayor incidencia de piodermatitis (59.4%) que de faringitis (12.5%) como evidencia clínica de infección estreptocócica. Sin embargo, se observó una marcada diferencia en la investigación retrospectiva de la misma determinada por titulaciones de ASO y por cultivos de piel y garganta.

Aunque la titulación de anticuerpos Antiestreptolisina O es la prueba serológica más utilizada para comprobar infección estreptocócica reciente, diferentes series realizadas a partir de 1970 han comprobado que la ASO no es un fiel indicador de la misma y que debería ser sustituida por la determinación de AntiDNAasa B, al menos para corroborar infección de piel<sup>2-4-5-6-18-19-20-21-22-23-24</sup>.

La invalidez de esta prueba en infecciones piodérmicas podría radicar en el hecho de que el colesterol de la piel impide la respuesta inmune al unirse con la estreptolisina O producida<sup>22-24</sup>. Otro factor importante a considerar es la utilización de pacientes controles para eliminar errores de técnica de laboratorio y de diferencias raciales

estableciendo así los límites de los valores normales con una técnica más adecuada de control de calidad.

Si se hubieran utilizado los niveles normales dados por el laboratorio (250 U Todd) preparados según sueros controles extranjeros, nuestros hallazgos hubieran sido substancialmente diferentes y, en lugar de titulaciones elevadas en el 0% de los casos, hubiéramos reportado una incidencia de 37.5%

Con respecto al escaso número de cultivos reportados con crecimiento del *Estreptococo B* hemolítico (6.25%), podrían aducirse varias razones: 1ro. el tiempo transcurrido entre el inicio de la lesión de piel y/o garganta y el de las manifestaciones renales (período de incubación) pudo haber sido suficiente para erradicar a este microorganismo que requiere condiciones nutritivas relativamente complejas<sup>25</sup>. 2do., un número de pacientes no determinado ya había sido medicado con Penicilina cuando los cultivos fueron tomados, condición que no solo aborta la positividad del mismo, sino también que interrumpe el desarrollo de anticuerpos contra antígenos extracelulares del estreptococo como la ASO y de anticuerpos tipo específicos como la AntiDNAasa<sup>26</sup> B. 3ro., la piodermatitis estreptocócica coexiste frecuentemente con piodermatitis estafilocócica debido a lo que Peter y Smith llaman "función de viajero" del *Estafilococo aureus*; esto es, el estafilococo coloniza primero la mucosa nasal y luego emigra hacia la lesión piodérmica a través de la piel normal. Estos investigadores consideran asimismo que las lesiones piodérmicas causadas por el *Estafilococo aureus* exclusivamente pero que presentan lesiones idénticas a las causadas por el *Estreptococo beta* hemolítico, pueden ser resultado de la producción de una bacteriocina producida por el estafilococo que produce una marcada interferencia en el crecimiento del estreptococo<sup>24</sup>.

En relación al examen de orina, es interesante señalar que en sólo seis casos (18.7%) se reportó la presencia de cilindros hemáticos en el examen microscópico de orina, hallazgo virtualmente patognomónico de GNA ya que rara vez se observa en otras patologías renales<sup>18</sup>. Sin embargo, este fiel indicador de lesión glomerular sólo pudo relacionarse con los hallazgos de De los Santos y Rodríguez (1973) quienes reportaron una incidencia de dichos cilindros de 25.5% en una revisión de 145 casos<sup>9</sup>. Estos hallazgos corroboran el concepto de que, si bien los cilindros hemáticos son una característica específica de GNA, estos no son una condición necesaria para el desarrollo de la enfermedad. El hecho de que los cilindros estuvieran presentes en casos con concomitante albuminuria, confirma la base proteica de los mismos aunque difiere del reporte de dos casos (5.4%) de la serie de De los Santos et al. de presencia de cilindros hemáticos en ausencia de albuminuria<sup>9</sup>. Es de interés señalar asimismo que en los 6 pacientes que presentaron cilindros hemáticos de esta serie, se observó la presencia simultánea de más de 50 hematíes por campo visual microscópico. Esta observación nos inclina a teorizar que cuando existe un número de glóbulos rojos en exceso, estos se precipitan dentro de un molde proteico en el interior del

tubulo dando lugar a la formación del cilindro hemático.

La evidencia incuestionable de lesión glomerular causada por cepas nefritogénicas del *Estreptococo* beta hemolítico del grupo A, es aportada exclusivamente por biopsia renal donde se visualizan los depósitos de complejo inmune, de C3 y de lo que aparentemente parecen ser antígenos del estreptococo. Sin embargo, sabemos que este procedimiento dista de ser rutinario y que se efectúa sólo en aquellos casos donde otras pruebas menos sofisticadas resultan no conclusivas.

Los cultivos de las lesiones cardinales, por su parte, arrojan evidencias positivas de infección estreptocócica sólo en el 6.2% de esta serie y entre el 22-89% de los casos según otras series consultadas<sup>2-4-5-6-7-19</sup>.

Por tanto, la determinación de los niveles séricos de C3 brinda una evidencia más práctica y confiable en el diagnóstico de nefritis aguda. Más aún, la titulación de los diferentes componentes de Complemento pone de manifiesto no sólo la vía de activación del mismo, sino que es también una guía muy valiosa para distinguir las principales enfermedades glomerulares que cursan con niveles normales de C3 de aquellas en las que los niveles están usualmente disminuidos.

La distinción entre enfermedad glomerular primaria y enfermedad sistémica en pacientes con nefritis aguda y niveles séricos de complemento disminuidos es usualmente bastante directa. Si la historia clínica y el examen físico despiertan sospecha suficiente, se debe excluir específicamente al Lupus Eritematoso Sistémico, Endocarditis Bacteriana Subaguda, Nefritis de "cortocircuito" y Crioglobulinemia mediante otras pruebas serológicas específicas y hallazgos clínicos característicos de cada una de estas entidades. Por el contrario, si la historia clínica, examen físico y datos de laboratorio no sugieren evidencia de enfermedad sistémica, el diagnóstico diferencial se reduce a Glomerulonefritis Membrano proliferativa (GNMP) y a Glomerulonefritis Aguda Postestreptocócica. Asimismo, las titulaciones de ASO están elevadas en aproximadamente el 20% de los casos de GNMP y ya vimos que los mismos se elevan pobremente después de lesiones piocutáneas en pacientes con GNAPE. Sin embargo, la titulación de los componentes del Complemento puede ser útil en la distinción de estos dos tipos de glomerulonefritis pudiendo obviar la ejecución de una biopsia renal. En primer lugar, en contraste con la disminución transitoria en los niveles de C3 en los casos de GNAPE, frecuentemente estos permanecen disminuidos en pacientes con GNMP Tipo II. En segundo lugar, en el suero de pacientes con cualquiera de los dos tipos de GNMP se puede encontrar el Factor Nefrítico con una frecuencia aproximada de 33% en el Tipo I y de 75% en el Tipo II. En tercer lugar, los componentes iniciales del Complemento (C1, C4, C2) pueden encontrarse marcadamente disminuidos en la GNMP Tipo I lo que sugiere activación de la Vía Clásica, en contraste con valores normales o ligeramente deprimidos de estos componentes en la GNMP Tipo II y en la GNAPE. Por último, la evolución clínica de los pacientes con GNAPE es autolimitada, con una fase

aguda de 4-10 días transcurridos los cuales, se produce una mejoría clínica notable y retornando el examen de orina a sus valores normales en aproximadamente 4-8 semanas<sup>27</sup>. Concomitantemente, se produce un aumento progresivo en el valor de C3, el que se normaliza en 8-12 semanas aproximadamente<sup>28</sup>. Aunque la biopsia renal no siempre es necesaria en pacientes con estas enfermedades, la misma debe realizarse si la función renal se deteriora o la evolución clínica no prosigue como se esperaba<sup>18</sup>.

## CONCLUSIONES

1.- La determinación de los niveles séricos del tercer componente del Complemento (C3) en todo paciente que luego de realizarle una historia clínica, un examen físico y un examen de orina se le diagnóstica Glomerulonefritis Aguda, es de importancia capital para establecer la etiología de su enfermedad.

2.- La distinción de Glomerulonefritis Aguda en normocomplementémica e hipocomplementémica es la forma actual de clasificación que sirve de guía en el establecimiento de su etiología.

3.- En nuestra casuística de 32 casos de Glomerulonefritis Aguda Post Estreptocócica, el 100% de los pacientes presentaron niveles bajos de C3, siendo la Vía Alternativa la vía de activación en el 90.6% de los casos.

4.- En presencia de Glomerulonefritis Aguda y niveles disminuidos de C3, el diagnóstico diferencial se limita a Glomerulonefritis Aguda Post-estreptocócica y a Glomerulonefritis Membrano-proliferativa, una vez que la historia clínica y el examen físico han descartado otras posibilidades diagnósticas (Madaio y Harrington, 1983).<sup>18</sup>

5.- El seguimiento clínico de los pacientes es en nuestro medio el mejor método para establecer la diferencia entre estas dos entidades, ya que la GNAPE es aguda y autolimitada con una mejoría clínica aparente en 7-10 días, no así la GNMP que es una enfermedad de evolución tórpida.

6.- La presencia de cilindros hemáticos en el examen de orina de todo paciente sospechoso de tener nefritis aguda, permite virtualmente el diagnóstico de Glomerulonefritis Aguda ya que esta anomalía rara vez se presenta en otras patologías renales.

Por tanto, la combinación de este hallazgo urinario junto con niveles bajos de C3 sería la mejor evidencia para el diagnóstico de Glomerulonefritis Aguda Post-estreptocócica.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Emilio Mena Castro Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Dr. Robert Reid Cabral por su cooperación en la realización de este trabajo y al Dr. Antonio Beras de la consulta externa del mismo hospital por su asistencia en la obtención de los casos clínicos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Report* 1;388:1836.
- 2.- Derrick CW, Reeves MS, Dillon Jr HC; Complement in overt and Asymptomatic nephritis afeter skin infection. *The Journal of clinical investigation* 49;1178:1970.
- 3.- Parker MT: Streptococcal skin infection and acute glomerulonephritis. *Journal of Dermatology* 1969; 81: Suplement 1,37.
- 4.- Dillon HC, Avery-Reeves MS. Streptococcal immune responses in nephritis after skin infections. *The Journal of Clinical Investigation* 1970; *The American Journal of Medicine* 1974; 56:333.
- 5.- Dillon HC, Derrick CW, Dillon MS. M-Antigens common to pioderma and acute glomerulonephrtis. *The journal of infectious diseases* 1974;30:257.
- 6.- Dillon HC, Dillon MSA. New streptococcal serotypes causing pioderma and acute glomerulonephritis types 59, 60 and 61. *Infection and inmunity* 1974; 9:1070.
- 7.- Defilló M, Coen J., García R. Insuficiencia cardíaca en la glomerulonefritis aguda. *Archivos Dominicanos de Pediatría* 1971;7:142.
- 8.- Defilló M, Abdul M, Español J. Glomerulonefritis Aguda en el hospital Dr. Robert Reid Cabral. *Acta Médica Dominicana* 1979;1:150.
- 9.- De los Santos G, Rodríguez JM. Manejo ambulatorio de la glomerulonefritis Aguda. *Revista Médica Dominicana* 1973; 33:46.
- 10.- Potter EV, Abidh S, Sharrett AR, Burt EG, Svartman M, Finklea JF Poon-King T, Earle DP. Clinical Healing two to six years after poststreptococcal glomerulonephritis in Trinidad. *The New England Journal of Medicine* 1978;298:767.
- 11.- Potter EV, Lipschultz SA, Abdih S, Poon-King T, Earle DP. Twelve to seventeen years follow-up of patients with post-streptococcal acute glomerulonephritis in Trinidad. *The New England Journal of Medicine* 1982;307:725.
- 12.- Lange K, Craig F, Oberman J, Slobody L, Ogur G, Locasto F. Changes in serum complemet during the course and treatment of glomerulonephritis. *Archives of Internal Medicine* 1951;88:433.
- 13.- Lange K, Wasserman E, Slobody LB. The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and lupus erutematosus diseminatus. *Annals of Internal Medicine* 1960;53:636.
- 14.- Hunsicker LG, Ruddy S, Carpenter CB, Schur PH, Merrill JP, Muller Eberhard HJ, Ausren KF. Metabolism of third complement component (C3) in nephritis: involyement of the classic and alternate (properdin) pathways for complement activation. *The New England Journal of Medicine* 1972;287: 835.
- 15.- Fearon DT, Austen KF, Activation of the alternative complement pathway que to resistance of zymosan bound amplification convertase to endogenous regulatory mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1977; 74:1683.
- 16.- Fearon DT. Regulation by membrane sialic acid of b 1H-dependent decay-dissociation of amplification of C3 convertase fo the alternative complement pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1978;75:1971.
- 17.- Fearon DT, Austen KF. The alternative pathway of complement - a system for host resistance to microbial infection. *The New England Journal of Medicine* 1980;303:259.
- 18.- Madaio MP, Harrington JT, The diagnosis of acute glomerulonephritis. *The New England Journal of Medicine* 1983;309: 1299.
- 19.- Dodge WF, Spargo BH, Travis LB, Srivastava RN, Carvajal HF, DeBeukelaer MM, Longley MP, Menchaca JA. Poststreptococcal glomerulonephritis: a prospective study in children. *The New England Journal of Medicine* 1972; 286:273.
- 20.- Strife CF, McAdams AJ, McEnery PT, Bone KE, West CD. Hypocomplementemic and normocomplementemic acute nephritis in children a comparison with respect to etiology, clinical manifestation and glomerular morphology. *The Journal of Pediatrics* 1974;84:29.
- 21.- Kaplan ER, Anthony BF, Chapman SS, Ayoub EM, Wannamaker LW. The influence of the site of infection on the immune response to group of streptococci. *The Journal of Clinical Investigation* 1970;49:1405.
- 22.- Kaplan ER, Wannamaker LW. Suppresion of the antistreptolysin O response by cholesterol and lipid extracts of rabbit skin. *The Journal of Experimental Medicine* 1976;144:754.
- 23.- Bisno AR, Nelson KE, Waytz P, Brunt J. Factors influencing serum antibody response in streptococcal pioderma. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1973; 81:410.
- 24.- Peter G, Smith A. Group A streptococcal infection of the skin and pharinx. *The New England Journal of Medicine* 1977; 297:311.
- 25.- Burrows W. *Textbook of microbiology*, Philadelphia 1973. W. B. Saunders Publishing Co.
- 26.- Kassirer JP, Schwartz WB. Acute Gomerulonephritis. *The New England Journal of Medicine* 1961;265:686.
- 27.- Vaughan VC, McKay RJ, Behrman RE. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. Philadelphia 1979. WB Saunders Co.
- 28.- Horsfall K, Schenk J. *The Laboratory Evaluation of the Complement System*. Chaska 1982, Kallestad Labratories Inc.