

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS
DE LA GLOMERULONEFRITIS POSTESTREPTOCOCCICA
EN LA REGION ZULIANA**

**Bernardo Rodríguez-Iturbe*, Rafael García*, Lírimo Rubio*,
Lívio Cuenca****

** Servicio de Nefrología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de Maracaibo. Apartado Postal 1430. Maracaibo. ** Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Maracaibo.*

RESUMEN

Este trabajo recoge observaciones de la epidemiología, clínica y pronóstico a largo plazo de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE) en la región zuliana.

Desde 1967 a Enero de 1983 se han estudiado 2006 casos. La incidencia de la enfermedad representa 100.4 ± 53.22 casos hospitalizados por año en el Hospital Universitario de Maracaibo lo cual representa un 2% de las admisiones pediátricas de la institución. Además se han registrado dos epidemias: la primera en 1968 con 384 casos y la segunda en 1975-6 con 302 casos. El 90.0% de los casos se presentan en niños menores de 12 años y menos de 6.0% de los casos se presentan en mayores de 20 años. Existe una mayor frecuencia de casos en pacientes del sexo masculino hasta los 11 años de edad (1.5 a 2.0 veces más frecuente en varones) pero después de esta edad la frecuencia es igual en ambos sexos.

La mayoría de los casos provienen del Distrito Maracaibo (78.5%) y del Distrito Mara-Páez (11.2%) y dentro de la ciudad de Maracaibo, la incidencia endémica y epidémica de la enfermedad es mayor en los municipios periféricos que en los municipios del caso central de la ciudad ($p < 0.001$). Los municipios de mayor incidencia son Cacique Mara y San Francisco que presentan una incidencia endémica de 0.86 ± 0.22 y 0.70 ± 0.13 , respectivamente, por 1000 habitantes entre las edades de 2-12 años.

La epidemia de 1968 fué secundaria a infecciones de garganta y la de 1975-76 fué consecuencia de impétigo que complicó una epidemia de escabiosis que se presentó en esa fecha. La bacteria responsable en ambas oportunidades fue el estreptococo beta hemolítico grupo A. Estudios de anticuerpos séricos anti proteínas M y T demostraron títulos altos anti M-12 y anti M-55 en 18.6% y 11.2%, respectivamente de los casos que se estudiaron retrospectivamente 2 años después de la epidemia de 1968. En 1975-6 los tipos más frecuentemente aislados fueron T 1, 4, 3/13, 28, 8/14/25/Imp19 y 3/13/B3264. La forma de presentación clínica fué la de síndrome nefrítico agudo en 94% de los pacientes y la existencia de por lo menos 2 de los hallazgos cardinales del síndrome (hematuria, edema, hipertensión y oliguria) estuvieron presentes en el 70% de los casos.

Estudios de la historia natural de la enfermedad con seguimiento de 11-12 años después de la epidemia de 1968, indican que la incidencia de hallazgos anormales de función renal fue significativamente ($p < 0.01$) mayor en los pacientes que presentaron el cuadro agudo después de los 12 años (55.5%) que los que lo presentaron antes de esa edad (16.1%). Un paciente de los seguidos desde 1968 hasta 1983 presentó insuficiencia renal crónica terminal y se encuentra actualmente en hemodiálisis crónica.

INTRODUCCION

La glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE) es una enfermedad que tiene una alta incidencia en Venezuela. Se ha señalado que

desde 1967 se presentan más de 1400 casos por año, los cuales representan un promedio anual de 26.621 días de hospitalización para atender la fase aguda de la enfermedad (19). La incidencia endémica de la GNAPE en algunas regiones es tan alta que este diagnóstico representa el 2% de los ingresos pediátricos (24).

Por otra parte, se han registrado 2 epidemias de GNAPE que alcanzan más de 300 casos cada una (14, 20) y que tienen algunas de las características que han sido reportadas en epidemias en zonas vecinas a Venezuela como Trinidad (12, 13).

Esta situación que sin duda es preocupante, contrasta con reportes que parecen indicar que la incidencia de esta enfermedad ha disminuído en forma significativa en los países de Europa Occidental y Estados Unidos de Norteamérica (8) aún cuando continúan apareciendo reportes de áreas geográficas tan dispersas como Alaska (9) y Africa (11) y países del área del Caribe (12, 13).

El problema de salud que representa esta enfermedad en Venezuela está dado no solamente por los casos agudos de la enfermedad sino además por la posibilidad de que números significativos de estos pacientes pudieran evolucionar hacia la cronicidad con las consecuencias que esto representa en términos de los programas de diálisis crónica y trasplante renal (19). El problema es aún más complejo por cuanto las estadísticas no recogen los casos asintomáticos de GNAPE que son mucho más numerosos que los casos con síntomas (25) y que por su característica subclínica escapan a los mecanismos habituales de detección.

El propósito de este trabajo es recoger un conjunto de investigaciones que se realizan desde 1968 sobre la historia natural de la glomerulonefritis postestreptocócica en relación a las características endemo-epidémicas y clínicas de la GNAPE en la ciudad de Maracaibo y en la región zuliana y las diferencias en pronóstico a largo plazo entre los pacientes que sufren la enfermedad en la infancia y los que la padecen en la edad adulta.

PACIENTES Y METODOS

Los pacientes de este estudio incluyen 686 casos de glomerulonefritis aguda postestreptocócica (GNAPE) epidémica, hospitalizados en las epidemias registradas en 1968 (384 pacientes) y 1975-1976 (302 pacientes) en el Hospital Universitario de Maracaibo. Además se estudiaron los casos de GNAPE no-epidémica hospitalizados desde 1967 y que alcanzan un total de 1320 pacientes.

El diagnóstico de **glomerulonefritis aguda postestreptocócica sintomática o clínica** fué realizado en cada caso por el desarrollo abrupto, en un paciente previamente sano y con evidencia de infección estreptocócica reciente, de hematuria microscópica en asociación con otros hallazgos clínicos como hipertensión, edema y oliguria. El diagnóstico fue comprobado por la evolución posterior de cada caso lo cual descartó la existencia de una enfermedad renal crónica. Proteinuria de menos de 2 grs por día y caída de complemento sérico se evidenciaron en casi todos los pacientes. La biopsia renal se practicó solamente cuando se estimó necesario por la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico de **glomerulonefritis aguda postestreptocócica asintomática o subclínica** para los estudios correspondientes fue substanciado por la demostración de microhematuria y/o albuminuria asociada con caída del complemento sérico (C3) en un paciente asintomático estudiado en forma seriada y prospectiva después de una infección estreptocócica reciente.

El diagnóstico de **infección estreptocócica** reciente fue basada en la demostración de cambios significativos (0.2 log incrementos o decrementos) en títulos de anticuerpos antiestreptocócicos. En nuestros laboratorios las concentraciones elevadas de anticuerpos anti-estreptocócicos (2 diluciones por encima del promedio geométrico) son como sigue: Anti-estreptolisina O (ASO) 240 Unidades Todd, Antihialuronidasa 1:512, Test Streptozyme 1:200. El valor normal para el complemento sérico (C3) es 145 mg/dl \pm 22, y por tanto, valores por debajo de 100 mg/dl se consideran bajos.

La medición de títulos de ASO fue por titulación y el C3 fue determinado por inmunodifusión como se detalla en una publicación previa (21). Títulos de antihialuronidasa y prueba de Streptozyme se realizaron con reactivos comerciales (Difco Laboratories, Detroit, Michigan y Wampole Laboratories, Cranbury, New Jersey, respectivamente).

Tal como detallamos en una publicación anterior (23), el tipeaje del estreptococo por grupo fue realizado con antisueros específicos (Baltimore Biological Laboratories, Cockeysville, Maryland) previo a aislamiento en placas de agar sangre de carnero y determinación de beta hemólisis. La tipificación de antígenos M y T fue gentilmente realizada por la Alaska Division, Center for Disease Control, U.S.A. y por el Streptococcal Laboratory de Elizabeth Potter en la Universidad de Northwestern (Chicago, Illinois) (23).

Se definió hipertensión como tensión diastólica de 80 mmHg ó más en pacientes entre las edades de 12-15 años, y más de 90 mmHg en pacientes mayores de 15 años (7). Para niños menores de 12 años la tensión ar-

terial se consideró elevada cuando estaba más alta que la aceptada para la edad correspondiente, de acuerdo a tablas de edad-tensión arterial tal como fue reportado previamente (21).

Los datos de incidencia en la ciudad fueron calculados en relación a la población infantil entre los 2-12 años de cada municipio, obtenidos de los censos correspondientes y proyectados a los años a los cuales se refiere el dato. La procedencia del paciente fue tomada de la historia clínica en cada caso.

RESULTADOS

La figura 1 enseña la incidencia anual de la GNAPE en el Hospital Universitario de Maracaibo. Este hospital tiene la tercera parte de las camas pediátricas de la ciudad. Además, los casos con esta enfermedad son usualmente referidos a esta institución por ser conocido el interés que un grupo de investigadores tiene en la GNAPE. Por otra parte, los datos obtenidos son confiables porque el diagnóstico y seguimiento de los casos con GNAPE se realiza en el Hospital Universitario utilizando criterios bien establecidos (4, 14, 18, 21, 23).

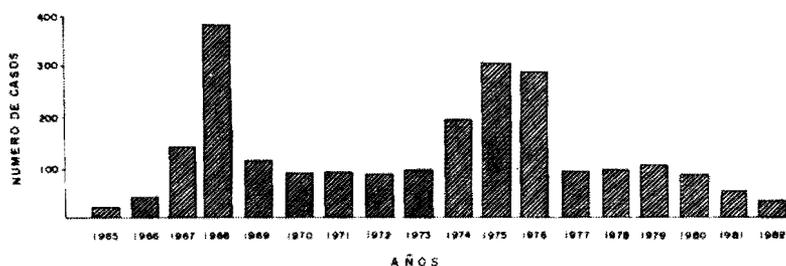


Fig. 1.— Incidencia anual de la GNAPE en el Hospital Universitario de Maracaibo. Se puede apreciar claramente los picos epidémicos en 1968 y 1974-6.

Como puede verse en la figura 1, la incidencia endémica de la GNAPE es 100.4 ± 53.2 casos por año. En los últimos años se evidencia un ligero descenso en el número de casos de la enfermedad. Puede apreciarse claramente que se han presentado 2 epidemias: la primera en 1968 y la segunda en 1975-76.

La distribución por grupos etarios y por sexo, tanto para la forma epidémica de la GNAPE como para la forma esporádica de la enfermedad se analiza en la Tabla I. Los datos de 1320 pacientes vistos en años no epidé-

micos sirven de base a las cifras correspondientes a la GNAPE endémica o esporádica. Puede observarse que casi el 90% de los casos de esta enfermedad se presentan en niños entre los 2 y los 12 años. La enfermedad es más frecuente en varones en casos que ocurren en pacientes menores de 11 años. En la Tabla I puede verse que la relación masculino:femenino es de casi 2:1 en pacientes menores de 11 años pero la distribución se reparte igualmente para ambos sexos por encima de esta edad. No existen diferencias significativas en cuanto a la distribución por edad y sexo entre la forma esporádica y la forma epidémica de la enfermedad (Tabla I).

La incidencia endémica de la GNAPE en los municipios de la ciudad se enseñan en la figura 2, que expresa la incidencia por cada 1000 habitantes

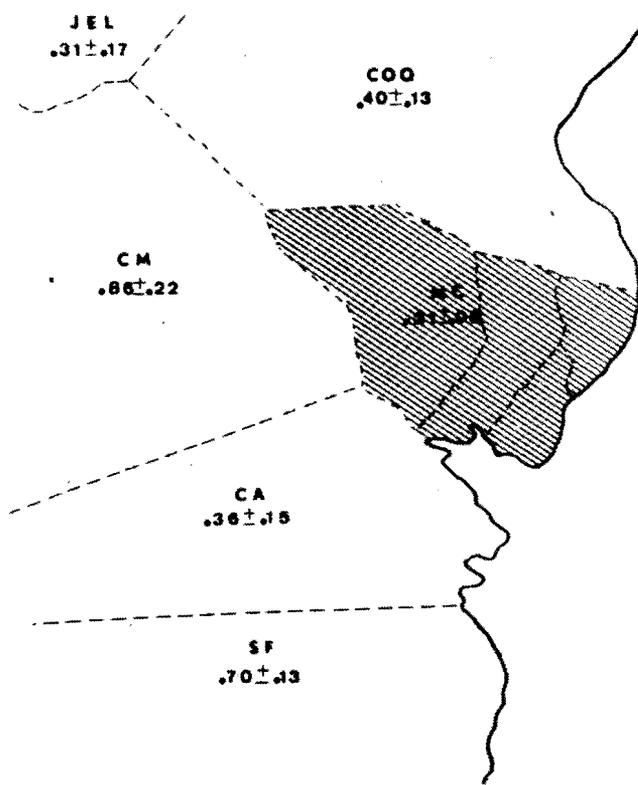


Fig. 2.— Incidencia endémica de la GNAPE en los diferentes municipios de la ciudad de Maracaibo (por cada 1000 habitantes entre los 2 y 12 años de edad). MC = Municipios centrales (Bolívar, Santa Lucía, Santa Bárbara y Chiquinquirá); JEL = Municipio Jesús Enrique Losada; COQ = Municipio Coquivacoa; CM = Municipio Cacique Mara; CA = Municipio Cristo de Aranza; SF = Municipio San Francisco.

TABLA I

INCIDENCIA EPIDÉMICA (1968 Y 1975-6) Y ENDEMICIA DE LA GLOMERULONEFRITIS AGUDA
POSTESTREPTOCOCCICA CON RESPECTO A EDAD Y SEXO

Grupos Etarios	Epidemia de 1968			Epidemia de 1975-6			Casos de años sin epidemia		
	Casos	(%)	M/F	Casos	(%)	M/F	Casos	(%)	M/F
0- 5 años	133	(34.6)	90 43 2.0	112	(37.0)	70 42 1.6	462	(35.0)	280 182 1.5
6-11 "	188	(48.9)	120 68 1.7	140	(46.3)	90 50 1.8	652	(49.2)	430 220 1.9
12-19 "	40	(10.4)	22 18 1.2	42	(13.9)	20 22 0.9	132	(10.0)	68 64 1.0
más de 20	23	(5.9)	12 11 1.0	8	(2.6)	3 5 0.6	74	(5.6)	34 36 0.9
Total	384		244 140 1.74	302		183 119 1.53	1320		812 502 1.61

M = sexo masculino; F = sexo femenino. Los casos que sirvieron de base para los valores correspondientes a la nefritis endémica fueron tomados de los años no epidémicos

entre los 2 y los 12 años de edad. Desde el punto de vista sanitario, los municipios periféricos, considerados individualmente en la figura, corresponden en general a las zonas con peores condiciones higiénicas pues tienen sistemas inadecuados o inexistentes de cloacas, se inundan frecuentemente con lluvias y es habitual que existan familias numerosas que residen en una o muy pocas habitaciones. Los municipios centrales de la ciudad tienen mejores condiciones higiénico sanitarias y se consideran en conjunto para los efectos de simplificar la figura.

La incidencia endémica de la GNAPE en los municipios periféricos considerados en conjunto es de 0.52 ± 0.1 por 1000 habitantes entre 2 y 12 años, y la incidencia endémica en los municipios centrales es 0.21 ± 0.08 casos por 1000 habitantes entre 2 y 12 años. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Por otra parte, hemos reportado que existe una correlación lineal entre la incidencia endémica y la epidémica en los municipios de la ciudad (21), lo cual sugiere que las epidemias se diseminan en base a las mismas condiciones que mantienen una mayor o menor incidencia endémica.

La procedencia de los casos en el estado se recoge en la Figura 3. Puede observarse que casi 90% de los casos provienen de los distritos Maraibo (78.5%) y Mara-Páez (11.2%). Estos porcentajes se mantienen en los años epidémicos.

La figura 4 muestra la incidencia mensual durante los años 1967 a 1974. Como puede apreciarse la Figura sugiere una mayor incidencia desde noviembre a febrero, en cada uno de dichos años, excepto en el año epidémico de 1968 el cual presentó un pico en enero, otro en junio-julio y otro en septiembre-octubre. Hemos señalado previamente (21) que cada uno de estos picos epidémicos de 1968 fue precedido por un incremento en las consultas por infecciones respiratorias altas en la consulta externa pediátrica del hospital.

La infección precipitante fué estudiada en los años epidémicos de 1968 y 1975. La tabla II enseña el sitio de infección previa a la nefritis y la incidencia de un título alto de antiestreptolisinas indicativo de infección reciente con estreptococo. Puede verse que en 1968 el 27.1% de los casos siguieron a una infección respiratoria alta sintomática y solamente 9.9% de los casos siguieron a una infección cutánea. Casi 2/3 de los casos no refirieron historia previa de infección pero 45.8% de ellos tenían evidencia serológica de infección estreptocócica reciente (Tabla II). Estos casos probablemente representan casos de infección respiratoria o faringoamigdalal que con frecuencia cursan con pocos o ningún síntoma (10). Por el contrario, en 1975, la epidemia de GNAPE siguió a piodermitis que complicó a

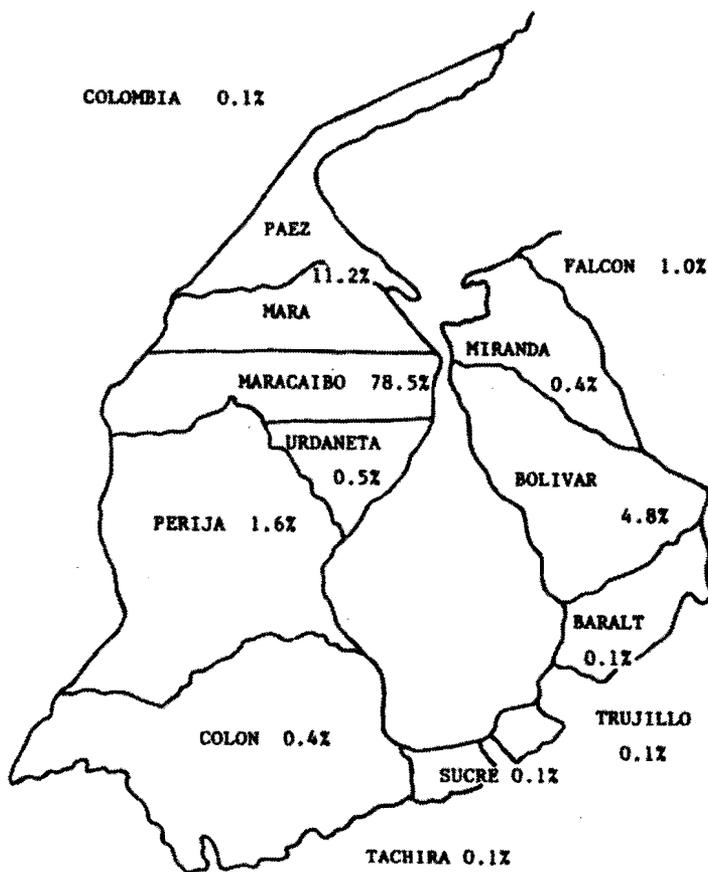


Fig. 3.— Procedencia de los casos en el Estado Zulia y en los estados vecinos.

una epidemia nacional de escabiosis. Puede observarse que 46.5% de los pacientes presentaron piodermitis y un 11.6% adicional presentó piodermitis en asociación con infección respiratoria. En estos pacientes que presentaron la asociación señalada es de suponer que la infección de piel fué anterior a la de garganta, en base a los cuidadosos estudios epidemiológicos de Anthony y colaboradores (1).

Estreptococo beta hemolítico grupo A fué aislado en 6.2% de los pacientes en la epidemia de 1968. Las bacterias no fueron tipificadas en esa

oportunidad por no disponerse de facilidades de este tipo en el país. El laboratorio de estreptococos de E. Potter de Chicago (Universidad de Northwestern) estudió estreptococos de pacientes y de niños sanos en una etapa posterior a la epidemia y encontró que las bacterias no eran tipificables en cuanto a su antígeno M. Los tipos T encontrados fueron 1, 4, 3/13, 28, 8/14/25/Imp 19, 3/13/B3264. Además se estudió retrospectiva-

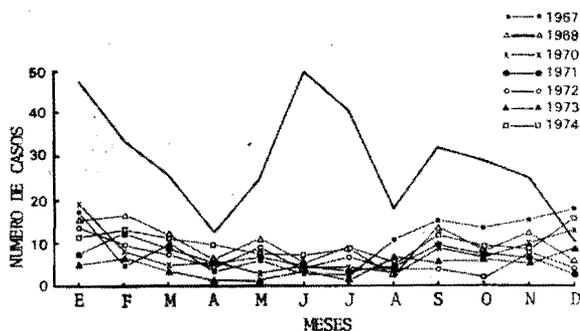


Fig. 4.— Incidencia mensual de los casos de GNAPE desde 1967 hasta 1974.

TABLA II

ANTECEDENTES DE INFECCION Y ELEVACION DE TITULOS DE ANTIESTREPTOLISINAS O (ASO) EN LAS DOS EPIDEMIAS REGISTRADAS EN MARACAIBO

Sitio de Infección	Epidemia 1968 (384 casos)		Epidemia 1975-6 (302 casos)	
	Casos (%)	ASO (%)	Casos (%)	ASO (%)
Faringoamigdalitis	27.1	61.5	18.6	62.5
Piodermitis	9.9	36.8	46.5	35.0
Piodermitis + Faringoamigd.	0.5	50.0	11.6	75.0
Otitis	1.6	83.3	2.3	100.0
Sin historia de infección	61.5	45.8	20.9	55.5

mente la existencia de anticuerpos anti-M en el suero de pacientes y se encontró que 18.6% (8/43) de los casos tenían títulos altos anti-M 12 y 11.6% (5/43) tenían títulos altos anti-M 55. Con estos datos puede sugerirse que la epidemia de 1968 pudo resultar de bacterias de estos tipos pero los datos no son concluyentes.

En 1975 se aisló estreptococo beta hemolítico de 50% de las lesiones cutáneas cultivadas, de 25% de las lesiones de garganta y de las vías respiratorias de 26.9% de los contactos. No fué posible realizar tipificación de las bacterias en cuanto a proteínas M y T.

Las enfermedades asociadas que se demostraron en los pacientes con GNPE se señalan en la figura 5. El análisis fué basado en 750 casos escogidos entre los pacientes con esta enfermedad hospitalizados en años no epidémicos. Como puede verse, 67% de los pacientes presentaban parasitosis y anemia detectadas mediante exámenes de heces y hematología que son de rutina hospitalaria. Infección del tracto urinario diagnosticada

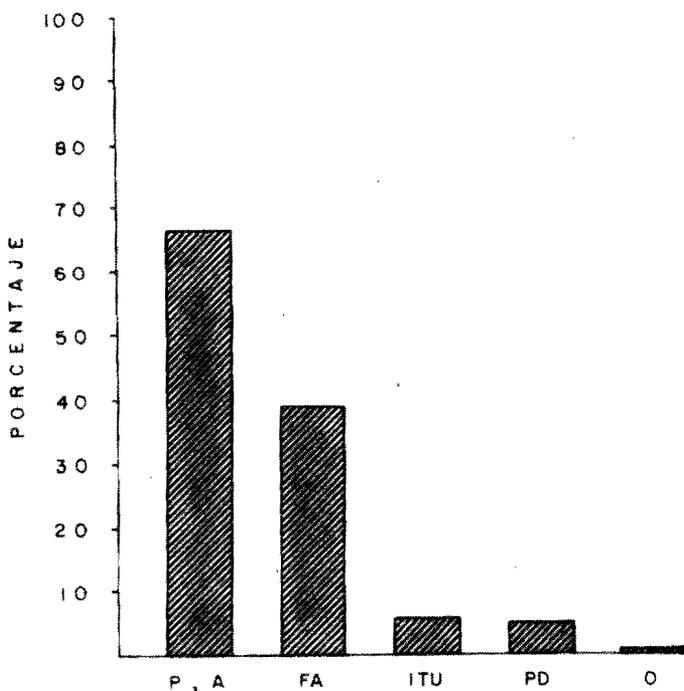


Fig. 5.— Enfermedades asociadas con GNPE. P y A = Parasitosis y anemia; FA = Faringoamigdalitis; ITU = Infección del tracto urinario; PD = Piodermitis; O = Otitis.

por urocultivo (contaje de bacterias superior a 100.000 por ml³) se encontró en 6.8% de los pacientes. Como punto de referencia se recoge también en la figura 5, la incidencia de faringo-amigdalitis, piodermitis y otitis en estos pacientes; es evidente que estos tres últimos tipos de procesos infecciosos tienen un potencial etiológico en la GNAPE. Es conveniente señalar que la incidencia de parasitosis y anemia se detecta en 2/3 de los pacientes hospitalizados en el departamento pediátrico del hospital y la infección del tracto urinario en 5% de estos mismos pacientes (Dr. Livio Cuenca, comunicación personal); por lo tanto la alta incidencia de estas enfermedades asociadas en los pacientes con GNAPE es solamente la expresión de un problema que afecta a la población infantil, reflejado en niños que tienen nefritis.

Precisamente por esta incidencia de parasitosis fué necesario seleccionar cuidadosamente pacientes no infectados con parásitos para estudios que se realizaron sobre inmunoglobulinas séricas y complejos inmunes en pacientes con glomerulonefritis aguda postestreptocócica (17).

Aspectos clínicos

La presentación clínica habitual de la GNAPE es el síndrome nefrítico agudo con hematuria, hipertensión, edema y oliguria. Solamente 4.0% de nuestros pacientes se presentan inicialmente como síndrome nefrítico (21). Además de estas formas clínicas de presentación, la enfermedad es frecuentemente asintomática y la incidencia de GNAPE subclínica será detallada posteriormente al analizar los estudios prospectivos de la enfermedad.

La frecuencia de presentación de las manifestaciones cardinales del síndrome nefrítico agudo en pacientes con GNAPE se recoge en la Tabla 3. Los datos de la GNAPE esporádica fueron estudiados en 924 casos susceptibles de análisis. Es evidente que la incidencia de estas manifestaciones es similar en los casos esporádicos y en los casos epidémicos. Puede verse que la hematuria microscópica es universal. De hecho se ha reportado que casos de nefritis pueden ocurrir sin anormalidades en el sedimento urinario (2, 5, 6), pero son suficientemente raros como para poner en duda el diagnóstico de GNAPE cuando no se logra demostrar microhematuria. Es evidente que debe ponerse énfasis en analizar orinas recién emitidas por la facilidad con que los glóbulos rojos y los cilindros hemáticos se destruyen en la orina. Una tercera parte de los pacientes presentan hematuria macroscópica, cuando esto ocurre se constituye habitualmente en motivo de consulta.

El edema se presenta en casi 90% de los casos y en 2/3 de ellos es lo suficientemente intenso para ser referido como motivo de consulta (Tabla 3). Hemos reportado anteriormente (15, 20) que el edema es generalizado

TABLA III

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA GNAPE AGUDA

Hallazgos Clínicos	GNAPE Epidémica (n 686)		GNAPE esporádica (n 924)		Todos los casos (n 1610)	
	Presente	%	Presente	%	Presente	%
Hematuria	686	100.0	924	100.0	1610	100.0
Edema	610	88.9	813	87.9	1423	88.3
Hipertensión	562	81.9	748	80.9	1310	81.3
Severa**	343	50.0	481	52.0	824	51.1
Proteinuria	549	80.0	730	79.0	1279	79.4
más de 2 grs/día	62	9.0	93	10.0	155	9.6
Oliguria	343	50.0	460	49.7	803	49.8
Azotemia***	171	24.9	212	22.9	383	23.7

Frecuencia de presentación de las manifestaciones clínicas del síndrome nefrítico agudo en la glomerulonefritis postestreptocócica (GNAPE). Los casos epidémicos corresponden a las epidemias que se presentaron en los años 1968 y 1975.

** Hipertensión severa = elevación de la tensión diastólica 20 o más mmHg por encima del valor normal para la edad correspondiente (7).

*** Azotemia = valores de creatinina sérica de 2 mg/dl o más.

con más frecuencia en niños de menor edad: anasarca se presenta en 36% de los niños entre 2-6 años y solamente en 7% de los niños mayores de 7 años.

La hipertensión arterial ocurre en más del 80% de los pacientes con GNAPE (Tabla III). La elevación tensional alcanza valores superiores a 20 mmHg por encima de la tensión diastólica normal en 52% de los pacientes. Debe recordarse que los valores normales de tensión arterial varían con la edad y por lo tanto cada paciente debe evaluarse en relación con la edad del niño, como se señala en la sección de Pacientes y Métodos anteriormente. Cabe señalar que la hipertensión de estos niños es dependiente de volumen y que estudios de nuestro servicio han encontrado que el sistema renina-aldosterona está fisiológicamente suprimido (16). Por otra parte, como reportáramos recientemente (3), el sistema prostaglandina-calicrenina está igualmente suprimido y esto puede tener una importancia potencial en permitir o favorecer la elevación tensional en estos pacientes.

La oliguria es referida por la mitad de los pacientes y en 15% de ellos los volúmenes urinarios no alcanzan a los 200 ml por día (Tabla III). La diuresis se restablece generalmente en 4-5 días.

Como se señala en la Tabla III, la proteinuria se encuentra en alrededor del 80% de los casos pero en solo 15% alcanza el nivel de 2 gr por día.

Existen además síntomas inespecíficos, no recogidos en la Tabla III, como malestar general, astenia y anorexia que se encuentra en 55% de los pacientes, náuseas y vómitos en 15% y una molestia lumbar sorda en 5% de los casos.

Historia natural

El pronóstico a largo plazo de la GNPE es un tema controversial que ha sido objeto de varias publicaciones y revisiones (4, 10, 15, 21). La incidencia de la enfermedad en Maracaibo presenta una oportunidad valiosa para estudiar este aspecto de la enfermedad mediante seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo después del ataque agudo de la enfermedad. A este efecto se comenzó un estudio piloto en 1968 con los pacientes que sufrieron la epidemia de GNPE ese año y se han realizado dos evaluaciones críticas: la primera 5 años después y la segunda 11-12 años después de la etapa aguda. En este trabajo solo analizaremos la diferencia en el pronóstico tardío relacionada a la edad en que se sufre la enfermedad. Puede apreciarse en la Tabla IV que de los 71 pacientes seguidos por 11-12 años, 62 tenían menos de 12 años en el momento del ataque agudo epidémico y 9 pacientes eran mayores de esa edad cuando sufrieron la nefritis. Aún cuando la incidencia porcentual de depresión de la filtración glomerular, proteinuria, hematuria e hipertensión es mayor siempre en mayores de 12 años, los valores solamente adquieren significación estadística respecto a proteinuria y la existencia de cualquier anormalidad (Tabla IV). Estos resultados son semejantes a los observados en los estudios realizados a los 5-6 años de seguimiento.

DISCUSION

Los datos a que se refiere este trabajo fueron recogidos en el Hospital Universitario de Maracaibo y por tanto constituyen una subestimación de la incidencia de la GNAPE en la región. Sin embargo, esta institución tiene el 35% de las camas pediátricas de la ciudad y por tanto los datos presentados son representativas de la magnitud del problema regional que plantea esta enfermedad. Por otra parte los datos recogidos son más confiables que los que pudieran obtenerse en una evaluación de la incidencia reportada en otras instituciones regionales; en efecto, los parámetros que se establecen para el diagnóstico de glomerulonefritis y de infección estreptocócica reciente en nuestra casuística (ver Pacientes y Métodos) no se llevan en otras instituciones. Por ejemplo, solamente en nuestras pacientes se estu-

TABLA IV

HALLAZGOS ANORMALES EN EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE LA GNAPE EPIDEMICA

	Número de pacientes con hallazgos positivos (%)					Alguna Anormalidad
	Ccr 70 ml/min	Proteinuria	Hematuria	Hypertension		
Seguimiento de 5-6 años						
Menores de 12 años (n 101)	4 (3.9%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	9 (8.9%)	
Mayores de 12 años (n 19)	5 (26.3%)*	3 (18.5%)*	3 (18.5%)	0 (0.0%)	7 (36.8%)*	
Seguimiento de 11-12 años						
Menores de 12 años (n 62)	8 (12.9%)	5 (8.0%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	10 (16.1%)	
Mayores de 12 años (n 9)	2 (22.2%)*	5 (55.5%)*	0 (0.0%)	2 (22.2%)	5 (55.5%)	

GNAPE = glomerulonefritis aguda posestreptocócica; Ccr = Depuración de creatinina.

* p < 0.05.

dian títulos de antihialuronidasa y test Streptozyme y si se emplea solamente los títulos de ASO, dejarán de detectarse cerca de 40% de los casos con evidencia de infección reciente con estreptococo. Por otra parte, es práctica habitual aceptar la historia de cualquier dolor de garganta como evidencia de faringoamigdalitis estreptocócica previa y es evidente que el no establecer una etiología precisa pone en tela de juicio la denominación de nefritis "postestreptocócica". Por estas razones parece más conveniente ajustarnos a los datos obtenidos con criterios estrictos que establecen la seguridad del diagnóstico y sobre todo si las observaciones tienen representatividad regional por el tamaño de la muestra.

La Figura 1 señala claramente que existen picos epidémicos superimpuestos sobre una incidencia endémica de GNAPE. Es importante reconocer que el intervalo entre las epidemias estudiadas es de 7 años porque en Trinidad se ha reportado que las epidemias de la enfermedad tienen tendencia a repetirse cíclicamente en intervalos fijos de tiempo. Sin embargo, la epidemia no se repitió en 1982, lo cual sugiere que la GNAPE epidémica tiene en Maracaibo diferencias epidemiológicas con respecto a Trinidad.

La incidencia endémica de la GNAPE en los municipios de la ciudad (Figura 2), por una parte, y la relación que parece existir entre la incidencia endémica y la epidémica en cada municipio (21), señala sitios concretos para el desarrollo de una actividad preventiva que pueda traducirse en resultados prácticos. En efecto, es en los municipios periféricos donde la incidencia es mayor y las medidas tendrían una mayor utilidad colectiva. Falta determinar cuales son las razones de que los municipios Cacique Mara y San Francisco, presenten una incidencia endémica de GNPE mayor que otros municipios como Jesús Enrique Lossada, Coquivacoa y Cristo de Aranza (Figura 11) que tienen iguales condiciones higienicosanitarias y están habitados por familias de condición socioeconómica y cultural semejante. En este sentido, vale la pena establecer si los mecanismos de detección y referencia de casos son superiores en estos municipios, o si en efecto existe una mayor concentración de casos en estas zonas de la ciudad.

La procedencia de los casos en la región occidental del país que se señala en la Figura 111, revela que el problema de salud planteado por la GNAPE se circunscribe fundamentalmente a los distritos Maracaibo (78.5%) y Mara-Páez (11.2%). Estos datos sin embargo deben confirmarse con estudios que se realicen en la costa oriental del lago porque es posible que los casos en el Distrito Bolívar sean vistos en los hospitales de esa zona y que solo sean referidos a nuestra institución los casos que revistan una mayor gravedad clínica. Esta situación es menos probable en otros distritos como Perijá, Colón y Urdaneta que cuentan con menos soporte hospita-

lario y de especialistas que el que se encuentra en el Distrito Bolívar. De cualquier forma, las condiciones de desarrollo de una epidemia que requieren una población en contacto relativamente cercano, se dan con menos frecuencia en los distritos rurales del estado.

La distribución por edad y sexo de nuestros pacientes (Tabla I) es semejante a la generalmente aceptada (26). Vale la pena señalar que el predominio de la enfermedad en el sexo masculino se pierde en los casos de mayor edad (Tabla I) y que hemos reportado que si se incluyen en el análisis los casos subclínicos desaparece la predilección por varones (22).

Con respecto al sitio de infección estreptocócica que antecede a la glomerulonefritis, se ha presentado la situación de que una epidemia fué originada en infecciones faringoamigdalares y la otra epidemia fué originada por impétigo que complicó los casos de escabiosis epidémica que se presentó en 1975. Epidemiológicamente es de interés este hecho porque las epidemias de esta enfermedad que se han reportado en los últimos años han tenido su origen en lesiones de piel, en particular los reportes de epidemias clínicas de Trinidad (13).

Un aspecto que merece mencionarse por separado es la dificultad de realizar tipificaciones bacteriológicas precisas en Venezuela. El problema sanitario que presentamos hace que se justifique plenamente establecer facilidades bacteriológicas de clasificación estreptocócica. Los resultados que se reportan en este trabajo y que incluyen determinación de títulos anti M y anti T en pacientes y población normal pediátrica, así como tipificación de estreptococos aislados, fueron posibles solamente gracias a la colaboración desinteresada de laboratorios en el extranjero. De hecho, el aislamiento de las bacterias en nuestra institución, la identificación de betahemólisis y grupo, así como su liofilización para su posterior estudio en laboratorios especializados, ha sido posible gracias al desarrollo en nuestro servicio de facilidades específicas para ese fin.

El análisis de enfermedades asociadas en pacientes con GNAPE revela que la parasitosis y la anemia están presentes en 67% de estos pacientes (Figura 5). Las alteraciones que la desnutrición, la anemia y la parasitosis pueden producir en la respuesta inmune plantean la posibilidad de que puedan influir en el desarrollo de la GNAPE. Sin embargo, la incidencia de ellas es semejante en la población pediátrica hospitalizada por otras causas (ver antes) y por tanto es improbable que estas enfermedades asociadas influyan de manera determinante en la incidencia de la GNAPE.

La presentación clínica habitual es de un síndrome nefrítico agudo en 96% de los casos. El resto se presenta como síndrome nefrótico. La

Tabla III indica que hallazgos cardinales de nefritis se encuentran en casi todos los pacientes y que 70% de ellos presentan por lo menos 2 de estos hallazgos clínicos. Es evidente que la incidencia de cada una de las manifestaciones clínicas no difiere entre los casos esporádicos y los casos epidémicos. La edad del paciente al momento de la epidemia es importante desde el punto de vista pronóstico. Como se señala en la Tabla IV, la demostración de hallazgos anormales después de 11-12 años de la epidemia fué significativamente ($p < 0.01$) más frecuente en pacientes que sufrieron la etapa aguda cuando eran mayores de 12 años (55.5%) que en pacientes que sufrieron la etapa aguda antes de esta edad (16.1%).

Nuestras series son comparables a otras series reportadas de seguimiento de epidemias y coinciden en señalar que la insuficiencia renal crónica ocurre raramente 10 años después de un ataque agudo de GNAPE. De hecho, combinando las series reportadas (revisadas en referencia 4) se puede decir que solamente 11 pacientes han presentado uremia de más de 1000 casos seguidos por los diferentes investigadores por más de 10 años. En los momentos no tenemos estadísticas válidas para períodos de seguimiento mayores a los señalados.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Lic. Lilly M. de Martínez por su trabajo secretarial. Este trabajo recibió financiamiento de la Asociación de Amigos del Riñón y de Inbiomed.

ABSTRACT

Clinical and epidemiologic characteristics of poststreptococcal glomerulonephritis in Maracaibo, Zulia, Venezuela. *Rodríguez-Iturbe B., (Renal Service, Department of Medicine and Department of Pediatrics, Hospital Universitario and Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela, Apartado Postal 1430), García R., Rubio L., Cuenca L. Invest Clín 26(3): 191-211, 1985.*— This paper describes the epidemiology, clinical characteristics and long-term prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) in Zulia state. From 1967 to January 1983, we have studied 2006 cases. The disease is responsible for 100.4 ± 53.22 cases hospitalized annually in the Hospital Universitario de Maracaibo which represents 2% of Pediatric admissions. Two epidemics have developed: the first in 1968 with 384 cases and the second in 1975-6 with 302 cases. Ninety percent of the cases occur in children younger than 12 years and less than 6% occur in patients older than 20 years. The disease is 1.5-2 times more frequent in males in cases younger than 11 years but after this age the incidence is the same for both sexes. Most cases come from Maracaibo

(78.5%) and Mara-Paez (11.2%) districts, and within Maracaibo city the endemic and epidemic incidence is higher in the peripheral municipalities than in the central area of the city ($p < 0.001$). The municipalities with higher incidence of APSGN are Cacique Mara and San Francisco which have an endemic incidence of 0.86 ± 0.22 and 0.70 ± 0.13 , respectively, per 1000 inhabitants of 2-12 years of age. The epidemic of 1968 followed upper respiratory infection and the epidemic of 1975-76 followed impetigo complicating an epidemic of scabies. Serum anti streptococcal M-12 and M-55 antibody titers were elevated in 18.6% and 11.2%, respectively, of the cases studied retrospectively 2 years after the epidemic of 1968. In 1975-76 the streptococcal types more frequently isolated were T 1,4,3/13,28,8/14/25/Imp19 and 3/13/B3264. The clinical presentation was acute nephritic syndrome in 94% of the patients and the existence of at least 2 manifestations of this syndrome (hematuria, edema, hypertension, oliguria) was encountered in 70% of the cases. Follow-up studies 11-12 years after epidemic APSGN indicate that abnormal findings are more frequent ($p < 0.01$) in patients who developed APSGN after the age of 12 (55.5%) than in patients who had APSGN before this age (16.1%). One patient of the group followed from 1968 until 1984 has progressed to terminal renal failure and is in chronic dialysis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ANTHONY B.F., KAPLAN E., WANNAMAKER L.W., BRIESE F.W., CHAPMAN S.S.: Attack rate of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest* 48: 1697-1704, 1969.
- 2- COHEN J.A., LEVITT M.F.: Acute glomerulonephritis with few urinary abnormalities: report of 2 cases proved by renal biopsy. *New Engl J Med* 268: 749-753, 1963.
- 3- COLINA-CHOURIO J.A., RODRIGUEZ-ITURBE B., BAGGIO B., GARCIA R., BORSATTI A.: Urinary excretion of prostaglandins (PGE2 and PGF2) and kallikrein in acute glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 20: 217-224, 1983.
- 4- GARCIA R., RUBIO L., RODRIGUEZ-ITURBE B.: Long-Term prognosis of epidemic poststreptococcal glomerulonephritis in Maracaibo: follow-up studies 11-12 years after the acute episode. *Clin Nephrol* 15: 291-297, 1981.
- 5- GOORNO W., ASWORTH C.T., CARTER N.W.: Acute glomerulonephritis with absence of abnormal urinary findings. *Ann Intern Med* 66: 345-353, 1967.

- 6- KAWDALL S., EDELMAN C.M., BERSTEIN J.: Acute poststreptococcal glomerulonephritis. A case with minimal urinary abnormalities. *Amer J Dis Child* 118: 426-428, 1969.
- 7- LIEBERMAN E.: Essential hypertension in children and youth: a pediatric perspective. *J Pediatr* 85: 1-11, 1974.
- 8- MCCARTHY M.: The streptococcus and human disorders. *Am J Med* 65: 717-718, 1978.
- 9- MARGOLIS H.S., LUM M.K.W., BENDER J.R., ELLIOT S.R., FITZGERALD M., HARPSTER A.P.: Acute glomerulonephritis and streptococcal skin lesions in Eskimo Children. *Am J Dis Child* 134: 681-685, 1980.
- 10- NISSENSON A.R., BARAF L.J., FINE R.N., KNUTSON D.W.: Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy. *Ann Intern Med* 91: 76-86, 1979.
- 11- ONYEWOTU LI., MEE J.: Circulating immune complexes and complement levels in relation to the clinical presentation of Nigerian children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Clin Path* 31: 817-822, 1978.
- 12- POON-KING T., MOHAMMED I., COX R., POTTER E., SIMON N., SIEGEL A., EARLE D.P.: Recurrent epidemic nephritis in South Trinidad. *New Engl J Med* 277: 728-733, 1967.
- 13- POTTER E., SIEGEL A., SIMON N., McANICH J., EARLE D.P., POON-KING T., MOHAMMED I., ABIDH S.: Streptococcal infections and epidemic acute glomerulonephritis in South Trinidad. *J Pediat* 72: 871-884, 1968.
- 14- RODRIGUEZ-ITURBE B.: Glomerulonephritis as a consequence of bacterial disease: considerations on etiology and pathogenesis. In: *Glomerulonephritis, pathogenesis, pathology and treatment*. pp 19-31. Kluthe R., Vogt A., Batsford S., eds. Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1976.
- 15- RODRIGUEZ-ITURBE B.: Nephrology Forum: Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 25: 129-136, 1984.
- 16- RODRIGUEZ-ITURBE B., BAGGIO B., COLINA-CHOURIO J., FAVARO S., GARCIA R., SUSSANA F., CASTILLO L., BORSATTI A.: Studies on the renin-aldosterone system in the acute nephritic syndrome. *Kidney Int* 19: 47-55, 1981.
- 17- RODRIGUEZ-ITURBE B., CARR R.I., GARCIA R., RABIDEAU D., RUBIO L., McINTOSH R.M.: Circulating immune complexes

and serum immunoglobulins in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 13: 1-5, 1980.

- 18- RODRIGUEZ-ITURBE B., CASTILLO L., VALBUENA R., CUENCA L.: Acute poststreptococcal glomerulonephritis: a review of recent developments. *Paediatrician* 8: 307-324, 1979.
 - 19- RODRIGUEZ-ITURBE B., GARCIA R., RUBIO L.: Glomerulonephritis postestrocócica. Aspectos controversiales de investigación reciente. *La enfermedad en Venezuela. Acta Cientif Venez* 28: 245-248, 1977.
 - 20- RODRIGUEZ-ITURBE B., GARCIA R.: Acute glomerulonephritis. A clinical study of 470 cases. *Proc. IV International Congress of Nephrology, Stockholm, June 22-23, 1969, p 144.*
 - 21- RODRIGUEZ-ITURBE B., GARCIA R., RUBIO L., CUENCA L., TRESER G., LANGE K.: Epidemic glomerulonephritis in Maracaibo. Evidence for progression to chronicity. *Clin Nephrol* 3: 197-206, 1976.
 - 22- RODRIGUEZ-ITURBE B., MORENO-FUENMAYOR H., RUBIO L., GARCIA R., LAYRISSE Z.: Mendelian recessive ratios in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Experientia* 38: 918-918, 1982.
 - 23- RODRIGUEZ-ITURBE B., RUBIO L., GARCIA R.: Attack rate of poststreptococcal nephritis in families. A prospective study. *Lancet* 1: 401-403, 1981.
 - 24- RUBIO L., RODRIGUEZ-ITURBE B., MOROS J.G., GARCIA R.: Glomerulonephritis aguda como problema endémico en Maracaibo. *1er Congreso Latinoamericano de Nefrología. México, Octubre 6-7, 1972, p 20.*
 - 25- SAGEL I., TRESER G., TY A., YOSHIZAWA N., KLEINBERGER H., YUCEOGLU M., WASSERMAN E., LANGE K.: Occurrence and nature of glomerular lesions after group A streptococci infections in children. *Ann Intern Med* 79: 492-499, 1973.
 - 26- SCHWARTZ W.B., KASSIRER J.P.: Acute poststreptococcal glomerulonephritis. A 10 year follow-up of and epidemic. *J Am Med Ass* 194: 175, 1965.
-