

Número homenaje a la Dra. Renée Habib

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

Órgano oficial
de la
Asociación
Latinoamericana
de
Nefrología Pediátrica



Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)



ÍNDICE

Editorial

- Renée Habib (1924-2009) 63
Dr. Ramón Exeni

Homenaje

- Querida Renée 68
Dr. Gustavo Gordillo
- Renée Habib: una observadora del universo a través del microscopio 69
Dr. José Grünberg
- Renée Habib y ALANEPE 73
Dr. Nelson Orta Sibú
- In memoriam* Dra. Renée Habib 74
Dr. Juan Rodríguez Soriano
- En recuerdo de la Dra. Renée Habib 75
Dr. Carlos Saieh

Artículos

- Infección urinaria
Dres. Ramón Exeni e Irene Grimoldi 76
- Fisiopatología de la hipercalciuria idiopática
Víctor M. García Nieto, María Isabel Luis Yanes y Silvia González Cerrato 90

Congresos y Jornadas

- Pediatric Nephrology Seminar 2011, March 10-13 (Preliminary) 98

Año 2010; Volumen 10 (2): 61-100



Alamepe

ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Miembro de la
INTERNATIONAL
PEDIATRIC NEPHROLOGY
ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretario General

Dr. Nelson Orta Sibú (Venezuela)

Ex-Secretario General

Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Secretaria Tesorera

Nury Caviedes (Venezuela)

Secretarios Asistentes

Zona 1: (México, Centroamérica y Caribe)

Dr. José Florin (Cuba)

Dr. Rodolfo Gordillo (México)

Zona 2: (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia)

Dr. Oscar Miranda (Perú)

Dra. Natalia Mejía (Colombia)

Zona 3: (Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina y Chile)

Dra. Irene Grimoldi (Argentina)

Dra. María Goretti Penido (Brasil)

Consejeros ante IPNA

Dra. Edda Lagomarsino (Chile)

Dra. Milagros Bosque (Venezuela)

Dr. Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Dra. Vera Koch (Brasil)

Secretaría General

Presidente Uriburu 1001

(1643) Béccar • Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Telefax: (54) 11 4743-3088

E-mail: rexeni@pccp.com.ar

Tirada de esta edición: 1.000 ejemplares.
Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.
Los trabajos y opiniones que se publican en
Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica
son de exclusiva responsabilidad de los autores.
Todos los derechos reservados. Ninguna parte
de esta publicación puede ser reproducida o
transmitida en ninguna forma y por ningún medio
digital, mecánico, de fotocopia, grabación
u otros, sin permiso previo escrito de la
Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

IDEOGRÁFICA
SERVICIOS EDITORIALES

telefax: 4327-1172

ideografica@interlink.com.ar

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable: Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Coeditor: Carlos Saieh Andonie (Chile)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez, Enrique (Chile)

Ariza, Marcos (Venezuela)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Barros Amin, Adauto (Brasil)

Bercowsky, Alberto (Venezuela)

Bibiloni, Norma (Argentina)

Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)

Bosque, Milagros (Venezuela)

Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)

Briones, Liliana (Argentina)

Caletti, María Gracia (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Cano, Francisco (Chile)

Casellas, José María (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

Caviedes, Nury (Venezuela)

Chávez, Juan (Venezuela)

Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)

Delgado, Norma (Argentina)

Diéguez, Stella (Argentina)

De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Espinosa, Digna (Cuba)

Fernández de Castro, Juan (México)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florin, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gallo, Guillermo (Argentina)

García Alvarez, Ramiro (México)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Garin, Eduardo (USA)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Goldraich, Noemia (Brasil)

Gomez, Ariel (USA)

Gordillo de Anda, Rodolfo (México)

Gordillo Paniagua, Gustavo (México)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Goretti Penido, María (Brasil)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Guignard, Jean-Pierre (Suiza)

Hernández, Rodolfo (Costa Rica)

Higuera, Walter (Perú)

Inchaurregui, Elida (Argentina)

Koch, Vera (Brasil)

Lagomarsino, Edda (Chile)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Laso, María del Carmen (Argentina)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Mayado, Cristina (Uruguay)

Mederos, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mena Castro, Emilio (República Dominicana)

Mendilaharsu, Fernando (Argentina)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Mota Hernández, Felipe (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Ojeda Duran, Simón (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Remedi, Roberto (Argentina)

Repetto, Horacio (Argentina)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Rodríguez Soriano, Juan (España)

Saieh, Carlos (Chile)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaña, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Sebastián Ruiz, María José (México)

Seguias, Nahem (Venezuela)

Sierro, Alicia (Argentina)

Strauss, José (USA)

Toporovsky, Julio (Brasil)

Urdaneta, Elixer (Venezuela)

Valdez, Martín Santiago (Cuba)

Vallejos, Graciela (Argentina)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)

Zilleruelo, Gastón (USA)



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE
**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE



Editorial

- Renée Habib (1924-2009) 63
Dr. Ramón Exeni

Homenaje

- Querida Renée 68
Dr. Gustavo Gordillo
- Renée Habib: una observadora del universo a través del microscopio 69
Dr. José Grünberg
- Renée Habib y ALANEPE 73
Dr. Nelson Orta Sibú
- In memoriam* Dra. Renée Habib 74
Dr. Juan Rodríguez Soriano
- En recuerdo de la Dra. Renée Habib 75
Dr. Carlos Saieh

Artículos

- Infección urinaria
Dres. Ramón Exeni e Irene Grimoldi 76
- Fisiopatología de la hipercalciuria idiopática
Víctor M. García Nieto, María Isabel Luis Yanes y Silvia González Cerrato 90

Congresos y Jornadas

- Pediatric Nephrology Seminar 2011, March 10-13 (Preliminary) 98

EDITORIAL

RENÉE HABIB

(1924-2009)



En el año 2009 la Nefrología del mundo perdió a Renée Habib, motor que impulsó el conocimiento y desarrollo de la especialidad

Nació en 1924 en Casablanca. Al finalizar la Segunda Guerra Mundial se trasladó a Argelia y de allí, a París.

Recibió su diploma de médica en 1953; se entrenó en Pediatría con el Profesor Robert Debre y, cuando decidió ser patóloga, partió a Londres donde, bajo la dirección del Dr. Martin Bodian, completó su entrenamiento en el *Hospital for Sick Children*.

A su regreso ingresa en el *Institut National de la Sante et de la Recherche Medical (INSERM)*. Su carrera progresó rápidamente, siendo promovida a Director de *Research* en 1967 y Director del *INSERM, Unite de recherche sur le Maladies renales de l'Enfant*, laboratorio creado para Renée. Personalmente, considero el *Symposium de CIBA Foundation* en Londres, en 1961, como el lanzamiento de Renée al mundo científico internacional.

A partir de esta reunión, todo se desarrolla vertiginosamente y, en 1963, se inician los cursos de Nefrología Pediátrica organizados por los Dres. Royer y Mathie y se publica *Problems atuels de nephrologie infantile*, lo que sería el libro de cabecera de todos los nefropediatras. En 1967, otro hito, el estudio colaborativo *Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)* bajo la dirección de Henry Barnett y con J. Churg y J. Bernstein, como colaboradores.

Fue motor para la creación de la ESPN e IPNA y un apoyo permanente para Alanep. Su participación fue decisiva en la designación de Santiago de Chile como sede del Xº Congreso de IPNA.

Son innumerables sus aportes al conocimiento de las enfermedades renales en los niños, toda la patología renal, glomerulopatías, vasculitis, patología del riñón transplantado, metabolopatías y todos los aspectos de la nefrología pediátrica se nutrieron de su pasión.

Recibió varios premios a su trayectoria, destacándose el *John E. Peter Award*, la más alta distinción de la *American Society of Nephrology*. En 1991, recibió la *International Medal* de la *National Kidney Foundation*, el *Jean Hamburger Award* de la ISN y el premio Ira Greifer, otorgado por la IPNA en 2004. El más apreciado, y, obviamente, el más importante, fue La Legión de Honor, entregado en el Palace Elysee en 1988 por el presidente de la República, Françoise Mitterand.

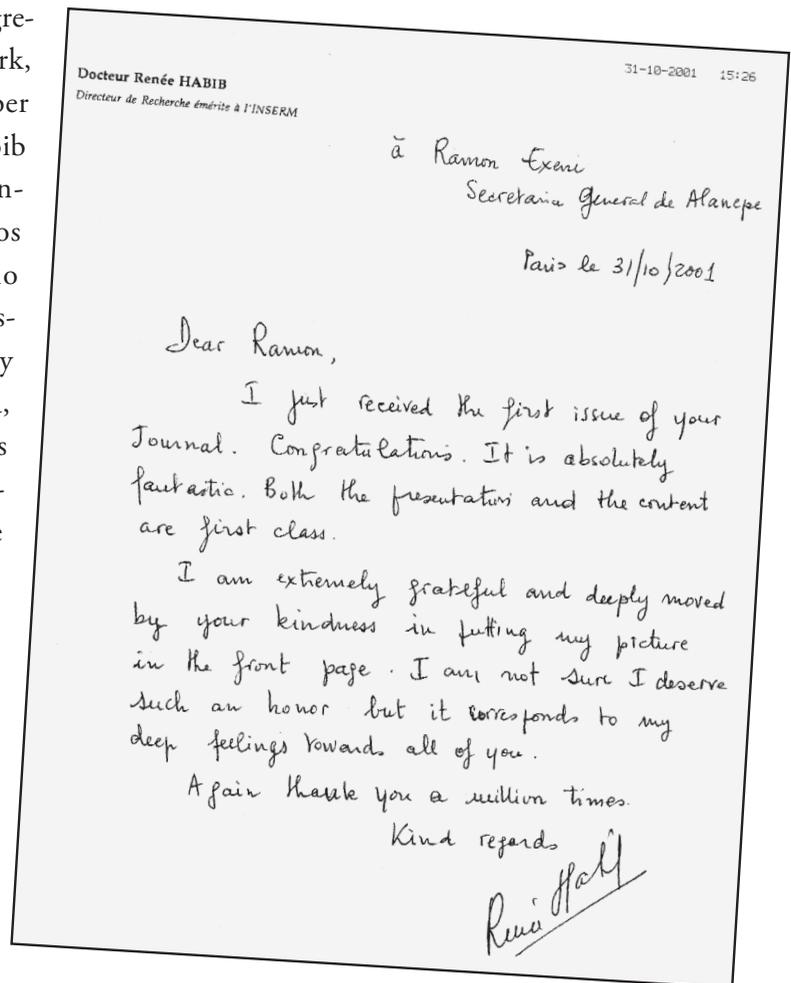
Recientemente, en el XV° Congreso de IPNA efectuado en New York, se entregó a la Dra. Stefanie Weber de Alemania el premio René Habib *Young Investigator Award*, distinción que se entregará en todos los Congresos de IPNA. Este premio reconoce el trabajo de jóvenes investigadores con un destacado record y creatividad en investigación básica, orientada a la atención de pacientes y relacionada con la función y enfermedad del riñón pediátrico. Se otorga cada tres años.

En lo personal, disfruté de una cálida relación con Renée. Todo comenzó cuando en 1985 decidimos hacer el 1° Congreso Internacional de Nefrología Pediátrica del Hospital de Niños de San Justo, y luego de muchas dificultades, su participación se concretó. Fue decisiva mi promesa de que, una vez finalizado el curso, ella iría a

conocer Bariloche. Tenía su motivo, por eso cuando se lo propuse, sus ojos le brillaron y aceptó emocionada. La explicación era que el padre había vivido en Bariloche y siempre le contaba de sus bellezas. Fue una semana que nunca podré olvidar. Las sobremesas, inolvidables, se prolongaban porque Renée era una fuente inagotable de anécdotas. Cuando quería prolongar la reunión le preguntaba "¿Renée, por qué Berger tiene una enfermedad con su nombre y vos no?" Se enojaba y comenzaba a mencionar, con razón, todas las enfermedades que había descubierto y que debían llevar su nombre, con largas explicaciones de cada una. Cuando finalizaba, yo le decía, "Sí, pero Berger tiene una enfermedad y vos no." Y ella prorrumpía en risas.

La relación se hizo muy profunda y el 26 de agosto de cada año, al llamarla por su cumpleaños, reflexionaba que los que más se acordaban de ella, eran sus amigos de Latinoamérica...

Renée será un símbolo que guiará a las futuras generaciones de nefrólogos y guía permanente para sus hijos Marc, Marie Claire y Laurent, y sus nietos Jules, Marie, Lise y Leo.



Dr. Ramón Exeni

LOS MAESTROS



J. Hamburger



Renée Habib



Jacob Churg



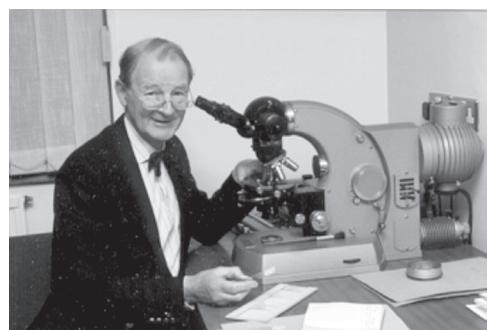
Pierre Royer



Michel Broyer



J.S. Cameron con R. Habib



Richard White



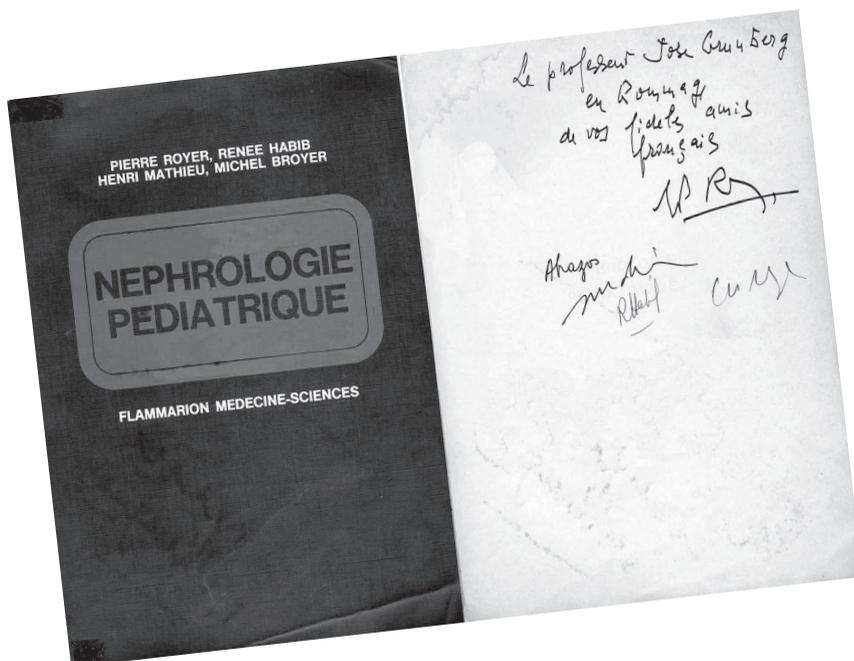
Renée Habib con Michel Broyer.



Patrick Niaudet, Renée Habib y José Grünberg.
Una de las reuniones frecuentes en el departamento de Renée durante el año 2000 (fecha aproximada).



Renée Habib con Carlos Gianantonio.



Nephrologie Pédiatrique.
Edición 1983.
Dedicatoria de los autores a José Grünberg.



Primer Congreso Latinoamericano de Nefrología
Pediátrica, Viña del Mar, Chile, 1984.
R. Habib, G. Gordillo, R. Exeni, M.C. Lazo, G. Pérez
Gutiérrez.



R. Habib en las Primeras Jornadas Internacionales de
Nefrología Pediátrica, Hospital de Niños de San Justo,
Argentina, 1985.



Tercer Congreso Latinoamericano de Nefrología
Pediátrica, Buenos Aires, 1992.



Ramón Exeni y Renée Habib, .



Congreso Internacional de Nefrología Pediátrica,
Toronto, Canadá, 1989.



IV Congreso de ALANEPE "Renée Habib", La Habana,
Cuba, 1996.

QUERIDA RENÉE

Dr. Gustavo Gordillo

Querida Renée

Sorpresivamente me enteré de tu partida. Voces amigas de Ramón y de José me confirmaron la triste noticia minutos más tarde. Juntos lamentamos con profundo dolor el irreparable suceso... pero, ¿es así, que de verdad te has ido?

Me siento en deuda contigo por no haberme despedido, por no haberte acompañado un poco más al final de tu vida después de haber estado cercanos en tantos y tantos episodios.

¿Cuándo nos conocimos?

Tu respetuoso y entonces joven colega, recién nombrado nefrólogo pediatra en el Hospital Infantil de México, invitó a uno de los primeros cursos que impartió sobre esa nueva especialidad a los profesores Pierre Royer y Renée Habib. Al cabo de tres semanas de arduo trabajo y de juiciosas reflexiones, en que sabiamente Madame Habib nos ilustró con novedosas microfotografías de la histología normal y patológica de los riñones, nos hizo comprender mejor las enfermedades de que hablamos, aunando las alteraciones clínicas con sus correspondientes alteraciones histopatológicas mediante la práctica de biopsias renales percutáneas. Dejaste perfectamente claro Renée que ambos teníamos un trabajo conjunto por realizar: enseñar y preparar nefrólogos completos para ser capaces de devolver la salud a los pequeños pacientes que la reclamaban.

Desde entonces, con orgullo y entusiasmo, me encargué de llevar tu presencia a todos los ámbitos posibles: jornadas, seminarios, congresos, y cursos de Pediatría y de Nefrología, en México y América Latina (Venezuela, Colombia, Argentina, Perú, Chile, Cuba) Carlos Gianantonio, Ramón Exeni, José

Grunberg, Nahem Seguias, Bercowsky y Jorge de la Cruz fueron nuestros amigos y colaboradores en este magno proyecto.

Te recuerdo Renée, cuando en 1966 el Profesor estadounidense Henry Barnett constituyó en USA el Grupo Colaborativo Internacional para el Estudio de las Enfermedades Renales de los Niños, en el cual participamos junto con los investigadores representantes de 18 Centros de Nefrología Pediátrica en el mundo; estuviste dirigiendo los trabajos de los escasos colegas que en ese entonces trabajaban en la patología renal de los niños.

Después de los primeros dos años presentaste los resultados obtenidos de 450 biopsias renales practicadas en otros tantos pacientes con síndrome nefrótico tratados con ACTH y cortisona, en Guadalajara, Jalisco, en la Primera Reunión Mundial de Nefrólogos Pediatras que me tocó coordinar. Después habrían de continuar las reuniones cada dos años en Europa, Asia y América en cada uno de los Centros Renales participantes.

Te recuerdo Renée, cuando acompañada de tu admirado esposo Ellio, estuviste presente en la Argentina durante el Congreso homenaje que en 1982 realizaron en mi honor los nefrólogos de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica y después en la Habana, Cuba en el Congreso de ALANEPE que llevó tu nombre como muestra de reconocimiento por tus innumerables aportes. Ahí gozamos la amistosa acogida de nuestro amigo Santiago Valdez. Y tantas y tantas reuniones en París y en México donde disfruté tu compañía.

Pero quedé en deuda contigo Renée, por no haberte acompañado aunque fuera virtualmente en los momentos difíciles que pasaste antes de tu partida.

Recibe con esta carta el adiós de todos los que fuimos tus amigos.

RENÉE HABIB. UNA OBSERVADORA DEL UNIVERSO A TRAVÉS DEL MICROSCOPIO

Dr. José Grünberg

*De los diversos instrumentos del hombre,
el más asombroso es, sin duda, el libro.*

Los demás son extensiones de su cuerpo.

El microscopio, el telescopio, son extensiones de su vista... .

pero el libro es otra cosa:

el libro es una extensión de la memoria y de la imaginación.

Jorge Luis Borges¹

Es osado confrontar tan firme aserto del admirado poeta, extendiendo la memoria e imaginación a otros límites e instrumentos. La elocuencia de Rodríguez Soriano, Broyer, Gubler y Niaudet y Cameron, nos describen una semblanza insuperable de Renée Habib como ser humano de gran calidez, su generosidad, su pasión por la docencia y la investigación, su poder creativo, la exquisita dialéctica multilingüe para exponer un tema al estado del arte y para el coloquio íntimo.²⁻⁴

En los tempranos años '60 la Nefrología Pediátrica latinoamericana tiene formidable impulso, con proyección internacional basada en Gustavo Gordillo y Carlos Gianantonio.

El primer servicio del mundo de Nefrología Pediátrica lo creó Gordillo en el Hospital Infantil de México. En esos años irrumpe Renée Habib en nuestra constelación, con la experiencia del Servicio del Prof. Pierre Royer en el *Hopital Enfants Malades* de París. Renée fue el puente entre los nefrólogos pediatras latinoamericanos, europeos y americanos. Su florido y creativo idioma español, la excelencia y fluidez en el uso de la palabrota, que por fuerte que fuere, no estaba exenta de calidez, ayudó mucho a establecer la red internacional, en tiempos que el idioma inglés no estaba aún muy difundido entre los colegas hispano hablantes de la región. Los becarios latinoamericanos disfrutábamos mucho escuchándola, cuando después de fracasar en el

intento de que entre en razones un tozudo interlocutor, finalizaba sus esfuerzos dialécticos con franqueza y sin rodeos con un "que se vaya al carajo".

Renée se transformó en una presencia habitual en nuestros países. Ya en 1965 participa con el Prof. Pierre Royer en el curso monográfico organizado por Gordillo en el Hospital Infantil de México. El *Hopital Enfants Malades* fue un imán que atrajo a numerosos pediatras latinoamericanos que optaban por la nueva especialidad, aún en sus albores. José Strauss es otro pilar que se integró al desarrollo, con los seminarios anuales realizados en Miami, un punto de encuentro social y científico.

Conocí a Royer en un breve saludo protocolar a todos los becarios; cada uno decía un par de frases breves, de saludo y agradecimiento. Estaba prevista una reunión posterior personal con Royer, con un *rendez vous* bien preciso. Renée me acompañó, me presenté, describí mi procedencia y aspiraciones. Intimidado por el encuentro con "El Patrón", cara a cara, "mi francés" funcionó terrible. Renée se encargó de la traducción simultánea del "francés" al francés. Muy cortés e indulgente, Royer me dijo que mi francés había mejorado, algo se lograba entender. Con resignación y pena, me anunciaba una "mala" noticia: el idioma de la ciencia será el inglés, y los que no lo hablamos estaremos marginados, o al menos nuestra integración, no será fácil. Finalmente, me alertó: eso no es todo, otro problema: "*les ordinateurs*", las computadoras, serán instrumentos imprescindibles.

La traducción al inglés del libro de 1973, *Néphrologie Pédiatrique*, expandió en el mundo, no sólo la experiencia del Servicio del *Hopital Enfants Malades*, en el que Renée era una protagonista mayor, sino que consolidó la denominación de nefrología pediátrica para la especialidad.⁵⁻⁷

La influencia de Renée en el desarrollo institucio-

nal de la nefrología pediátrica fue decisiva, en la creación de IPNA y de nuestro *Journal Pediatric Nephrology*, de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica, al desarrollo de ALANEPE y, como patóloga europea consultante en el Grupo Internacional de Estudio de las Enfermedades Renales de los Niños (ISKD acrónimo del inglés), un grupo de investigación internacional impulsado por Henry Barnett, que fue una vía de comunicación e intercambio científico y social entre nefrólogos pediatras europeos, norteamericanos, japoneses y latinoamericanos, con la presencia activa de Gustavo Gordillo.⁸ Tuve el privilegio de compartir con Renée esas instancias decisivas de integración de colegas de distintos continentes, en el Primer Seminario Internacional de Nefrología Pediátrica, Guadalajara, el encuentro del ISKD en Puerto Vallarta, en Londres y Portugal, donde iban madurando los proyectos e ideas de crear en el futuro una Sociedad Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA).

Renée era un personaje emblemático de generosidad, creatividad y resiliencia. Los obstáculos, dificultades, carencias, y aun la discriminación en su vida profesional, personal y familiar fueron desafíos mayores a enfrentar. Este relato me instó a comunicarme con la vasta red de amigos que se generó, felizmente vigente, desde mi primera estadía en 1963 en el *Hopital Enfants Malades* como becario, quizás el primero latinoamericano, en el Servicio del Prof. Pierre Royer. Generosamente me confirmaron o complementaron vivencias, e historias sobre Renée.

Un obstáculo mayor que tuvo que vencer Renée en su carrera fue su condición de mujer. En los años '50, apenas aceptadas en medicina, generalizada era la incredulidad de que accedieran a altos cargos. Estudiar medicina no se consideraba una carrera para una mujer ni en su medio social ni familiar. Es increíble, destaca Cameron, que en los años '50 en el Reino Unido y Australia el casamiento condicionaba el retiro automático de la mujer de empleos públicos y cargos docentes.⁴ Frecuentemente, Renée era la única mujer de un grupo numeroso de hombres, pero imponía con lógica y seducción abrumadora, sus propuestas y criterios. Expresaba su orgullo de haber logrado una carrera científica, en un mundo hombres, en tiempos que las mujeres raramente alcanzaban posiciones destacadas y formado una familia, con tres hijos, y nietos.⁹

Desde Marruecos, su país natal, se desplazó a Argelia donde estaba la Facultad de Medicina más próxima. Aún estaban vigentes las leyes antisemitas del régimen

de Vichy. El número clausus de estudiantes judíos, la excluyó de la posibilidad de ingresar a la Facultad.³ En París realizó sus estudios de medicina, graduándose en 1953. El Prof. Robert Debre, le ofrece un cargo de investigadora en anatomía patológica en su servicio. La carrera de investigador en la época prácticamente no existía, los recursos e infraestructura eran mínimos, en algunos rubros inexistentes.³ En 1963, conocí el primer laboratorio de Renée de anatomía patológica, muy pequeño, con instrumental y microscopios simples. Me resultó impactante comprobar que nuestros recursos materiales en Uruguay eran en algunos rubros más modernos y sofisticados.

La tenacidad, iniciativa e imaginación creativa de Renée ya estaba creando la anatomía patológica moderna, evidenciando que los recursos materiales escasos, no impiden el desarrollo de la creatividad.

La ubicación de la vivienda en los años '50 de Renée y Elio, su esposo pediatra, que precedió al magnífico piso en la *rue Kléber* era un modesto departamento próximo al *Hopital Enfants Malades*, en la *rue Jean Daudin*. Renée se desplazaba hacia el trabajo en bicicleta, posteriormente en un Citroen 4 C. No me fue posible encontrar testigos presenciales de la etapa ciclista de Renée, dado que era la primera en llegar al Hospital.

El Prof. Jean Hamburger, Director Jefe de uno de los servicios más importantes de nefrología de adultos del mundo, Hospital Necker, solicitó a Renée crear el laboratorio de patología en su servicio.⁹ Éste es otro hito relevante de Renée, no sólo era reconocida en un universo con marcada predominancia de hombres, sino que un personaje mayor de la nefrología de adultos, reconocía el liderazgo de una investigadora procedente de la pediatría.

Los encuentros en el hospital, en almuerzos bien regados con vino tinto, así como en casa de Renée y su esposo Elio, excelente anfitrión, con destrezas mayores en cocina y conversación, eran pausas para la reflexión, sobre el mundo contemporáneo, las tragedias pasadas tan recientes, y las previsibles amenazas para el futuro, la violencia, el dogmatismo, la intolerancia, y la esperanza en el progreso tecnológico, en un mundo en paz. Los relatos del grupo de becarios de distinta procedencia geográfica, un pequeño universo cosmopolita, algunos con un estatus híbrido entre becario, fugado y exiliado, eran elocuentes de que el mundo de paz de la posguerra, previsiblemente, era mera ilusión.

La fascinante vida cotidiana el Servicio tenía un

punto alto, las reuniones anátomo-clínicas, en las que participaban los clínicos Royer, Broyer, Mathieu, los becarios, Renée y otras patólogas, que se formaban en el servicio y Mireille Lacoste, la asistente técnica encargada de archivo, preparación de cortes y coloraciones de las láminas. Una experiencia nueva con relación a mi ámbito habitual de trabajo, en la que el patólogo y el clínico, tenían intercambios muy esporádicos y distantes. Las reuniones con el liderazgo de Renée tenían ingredientes mayores, dado que se estaban describiendo nuevas entidades patológicas, creando una taxonomía precisa, para las cuales la correlación clínica era un desafío mayor. Ensamblar y correlacionar la clínica con la patología, los clínicos opinando con firmeza sobre la patología y Renée opinando sobre la clínica de enfermos con lesiones similares, desencadenaba discusiones, hipótesis y propuestas que se defendían con apasionamiento.² Los becarios vivíamos esas reuniones como episodios de suspenso. Con un espíritu futbolístico, susurrábamos, "¿Quién ganará?" Más de cuatro décadas después tenemos una respuesta contundente: ganó la ciencia, el espíritu científico, basados en una metodología de trabajo, con una combinación inteligente de pasión, y humildad.

Adicto a ese modelo de reuniones anátomo-clínicas de abordar la clínica, a mi regreso a Montevideo, desarrollé un síndrome de abstinencia. Integré un grupo de pediatras interesados en la especialidad, un local en un laboratorio que nos facilitó el microscopio y el micrótopo. El plagio al estilo Renée fue total. Las reuniones semanales eran cada vez más concurridas por urólogos, pediatras y aspirantes a nefrólogos pediatras, bioquímicos. Un patólogo sin ninguna experiencia en la especialidad, Juan C. Beriao, ofreció sus servicios, de gratuidad obvia.

Renée me propuso un programa de sesiones anátomo-clínicas transatlánticas: le enviaríamos las láminas sin colorear, la historia clínica y nuestro diagnóstico anatomopatológico; ella nos enviaría por correo su diagnóstico para confrontar con las nuestras. Impúdicamente le confesé que teníamos muy limitada disponibilidad de colorantes. Nos envió todos los colorantes y las instrucciones para procesar las láminas. El intercambio duró un par de años. El inicio fue muy frustrante. Renée nos espetaba: "nos mandan churrascos no láminas para estudio, son muy gruesas!".

Compramos un nuevo micrótopo. Mensualmente llegaba el sobre desde París, se mantenía cerrado, hasta que re-analizábamos nuestros pacientes y diagnósticos.

Con gran solemnidad, al finalizar la reunión estaba pronto el servicio de bebidas y "picaditas" disponibles para festejar o amortiguar las frustraciones. Se abría el sobre, como en la ceremonia de los Premios Oscar; el suspenso era total. Las primeras cartas decepcionantes, no acertábamos. Sorpresivamente se incorporó otro destacado integrante, Guillermo Gallo, el patólogo de Gianantonio, de Buenos Aires. Nos ayudó a afinar la puntería.¹⁰ Guillermo estaba muy diestro en microangiopatía trombótica, disponía de coloraciones argentícas, lo cual le otorgaba un acceso al diagnóstico de las glomerulopatías membranoproliferativas y extramembranosa. El árido camino de la glomerulopatía segmentaria y focal lo recorrimos juntos. El destino del mensaje parisino recalaba en Montevideo, pero seguía a Buenos Aires. Guillermo me relata que los mensajes de aquellos sobres fueron un aporte importante al desarrollo de la patología nefrológica en su laboratorio, un referente mayor en Argentina.

Con el paso del tiempo, nuestros diagnósticos coincidían con los de Renée. Recibimos el sobre, con un oximorón, nuestros progresos condicionaron una "mala" noticia: "ya no me necesitan, vuestros diagnósticos son coincidentes con los nuestros". No hubo más sobres parisinos, pero la "*passion du glomérule*" ya se había instalado en nuestros días, para quedarse.

Cierto día, Renée se tomó el avión desde Buenos Aires, como una epifanía llegó a nuestra reunión anátomo-clínica. Un inolvidable evento, como si el océano Atlántico hubiera desaparecido; teníamos aquellas cartas en persona.

Renée partió físicamente, pero sus informes, cartas, recomendaciones siguen con mucha vida, a los que recurrimos frecuentemente. Es una manera de irse, pero quedándose, en el archivo que conserva celosamente sus informes, en los afectos, en su generosidad y ejemplo de vida, resiliente y creativa.

Muchos podrán tomar como propia la frase que me envió desde Barcelona hace pocos días Luis Callis: "Yo gocé casi dos años de la estancia en *Enfants Malades*. Esto supuso un cambio total de mi vida". Sólo cambiaríamos la duración de la estadía en *Enfants Malades* con Mme. Habib, Royer, Broyer, Mathieu, Niaudet, aprendimos en el microscopio, también sobre la vida, el enfrentamiento a la adversidad, la resiliencia, la generosidad sin límites y la solidaridad, tan desgastada palabra en su uso abusivo, pero básico en nuestras vidas.

REFERENCIAS

1. Borges JL. El libro. En: Borges oral. Madrid: Alianza Editorial, S.A. 1988: 9-25.
2. Rodríguez Soriano J. Nacimiento y desarrollo de la Nefrología Pediátrica. Una historia vivida. *Bol Pediatr* 2002;42:3313-6.
3. Broyer M, Gubler MC, Niaudet P. In Memoriam: Professor Renée Habib 1924-2009. *Pediatr Nephrol* 2010;25:997-999.
4. Cameron SJ. Presentation of the 1997 Jean Hamburger Award to Renée Habib and Priscilla Kincaid-Smith. *Kidney Int* 1997;51:2056-2009.
5. Chesney RW. The Development of Pediatric Nephrology. *Pediatric Research* 2002;52:770-778.
6. Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M. *Nephrologie pédiatrique*. París: Flammarion. 1973.
7. Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, Walsh A. *Pediatric Nephrology: Major Problems in Clinical Pediatrics*. WB Saunders, Philadelphia. 1974 : 1-454.
8. Gordillo Paniagua G. Bosquejo histórico del desarrollo histórico de la Nefrología Pediátrica. En: *Nefrología Pediátrica*. Gordillo Paniagua G, Exeni R, De la Cruz J. Tercera Edición. Madrid, Elsevier, Cap. 1:1-10.
9. Habib R. Acceptance of the 1997 Jean Hamburger Award. *Kidney Int* 1997;51:2060-2061.
10. Grunberg J. Historia de la nefrología pediátrica uruguaya. (1904-2007). *Arch Med Interna* 2007;29:110-12.

RENÉE HABIB Y ALANEPE

Nelson Orta Sibú

Secretario General de ALANEPE

La fundación y el crecimiento de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (Alanepe) están intrínsecamente ligados a la figura, personalidad y desarrollo científico de Renée Habib.

Cuando nació la Asociación, en noviembre de 1981, ya Latinoamérica tenía la influencia positiva de especialistas de otras latitudes, líderes de la Nefrología Pediátrica, estrechamente vinculados con la educación médica continua en la especialidad en nuestra región, a través de Gustavo Gordillo, Carlos Gianantonio, José Strauss, Jorge De La Cruz, entre otros pioneros latinoamericanos.

Sin duda alguna, Renée tuvo un protagonismo marcado en esta etapa pre-Alanepe. A manera de ejemplo ilustrativo: muchos de nosotros, iniciándonos en la Nefropediatría en la década del '70, aprendimos con gran orgullo en libros de texto la clasificación de las glomerulopatías de Habib, aún vigente en buena medida en la época actual; por tanto, lograr posteriormente conocer y coincidir con Renée en cualquier evento, constituía un máximo honor para cualquier latinoamericano.

Más gratificante aún fue disfrutar su arte de compaginar la clínica con el laboratorio, estableciendo correlación con la histopatología, su tópico de máximo desarrollo. Habib hizo de la enseñanza médica parte de su cometido y la transmitió magistralmente.

Después de la fundación de Alanepe, se tornó casi obligatorio pensar en Renée como invitada estelar para participar en la programación de los cursos de educación médica continua y congresos en nuestro subcontinente. Renée no escatimaba esfuerzos y horas de vuelo para acompañarnos siempre, y sus disertaciones abarcaban lo científico, la crítica constructiva, el apoyo en la preparación de trabajos, y, no menos importante, largas tertulias nocturnas, en las cuales el diálogo se hacía fácil en su perfecto español afrancesado.

Esas maravillosas reuniones, que quizás sólo sean posibles en Latinoamérica, generaban en realidad un especial ambiente social-científico, aderezado con discusiones nefropediátricas de elevado nivel, que dejaron honda huella en los privilegiados que pudimos estar presentes.

Alanepe rindió tributo a Renée con un merecido homenaje en el IVº Congreso celebrado en La Habana en 1996 y la Membresía Honoraria de la Asociación.

Sin duda, su legado es inconmensurable para la Nefrología mundial y en particular para Alanepe, institución que ocupa una posición relevante en la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) como consecuencia del trabajo de muchos, y de la impronta dejada por la admirable Renée Habib.

¡Extraordinaria profesional, mejor ser humano!

IN MEMORIAM

Dra. RENÉE HABIB

Dr. Juan Rodríguez Soriano

El Dr. Exeni me solicitó que escriba unas palabras en homenaje a la Dra. Renée Habib, dada la amistad que nos unió durante más de 50 años.

Yo había finalizado los estudios de Medicina en 1956 y, tras unos años de formación pediátrica general, obtuve en 1959 una beca para continuar mi formación en el Servicio del Prof. Royer de París. El Prof. Royer tenía a su cargo, en el *Hopital des Enfants Malades*, unas pocas camas dedicadas fundamentalmente a enfermedades metabólicas y hereditarias. La publicación de una ponencia sobre "*Troubles héréditaires du tubule rénal chez l'enfant*", firmada conjuntamente por Pierre Royer y Henri Lestradet, me había especialmente impactado, por lo que solicité la concesión de dicha beca.

Recuerdo nítidamente mi llegada a París en los primeros días de octubre de 1959 y el contacto con mi primer enfermo, afecto de síndrome hemolítico-urémico. Aunque la patología renal era una de las muchas que nos ocupaban, diversos hechos contribuyeron a que se prestase a la misma una especial atención.

En el cercano *Hopital Necker*, en el Servicio del Prof. Jean Hamburger, estaba naciendo la Nefrología como especialidad diferenciada de la Medicina Interna y los intercambios entre ambos hospitales eran continuos. La biopsia renal percutánea se había empezado a realizar en niños desde su descripción a inicio de los años '50 y la clasificación patológica de las nefropatías infantiles era aún un capítulo abierto. Las sesiones conjuntas de correlación anatomopatológica, dirigidas por la Dra. Renée Habib, persisten imborrables en mi memoria. De las discusión de las biopsias renales de cientos de enfermos, niños y adultos, surgieron nuevos síndromes, hoy día universalmente reconocidos: la microangiopatía trombótica (base anatomopatológica del síndrome hemolítico-urémico), la esclerosis

segmentaria y focal, la esclerosis mesangial difusa, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la hipoplasia oligomeganefrónica, la hipoplasia segmentaria, etc. Recuerdo que el Prof. Hamburger era especialmente escéptico en la aceptación de estos nuevos síndromes nefrológicos infantiles, lo que obligaba a Pierre Royer y a Renée Habib a extremar los argumentos, sesión tras sesión, para conseguir convencerle de su identidad clínica. ¡Qué privilegio haber asistido durante tres años a aquellas discusiones entre maestros de la medicina!

Mi amistad con Renée Habib (Nanette, para los amigos) y su inseparable esposo Elliot, se fraguó durante las décadas siguientes en numerosos Congresos y Reuniones, a ambos lados del Atlántico. Sería imposible rememorar todas las circunstancias que nos unieron durante tantos años.

Recuerdo con especial nitidez la velada musical en Nueva York en una noche de fuerte nevada en enero de 1965; las charlas con Gustavo Gordillo en Puerto Vallarta en octubre de 1968; la degustación de una paella en Alicante, frente al Mediterráneo, en mayo de 1981; los baños caribeños en Puerto La Cruz en noviembre de 1987; el homenaje de Alanepé en La Habana en noviembre de 1996...

La última vez que ví a Renée Habib fue en enero de 2003 durante una entrañable cena en París, invitados por Patrick Niaudet. A pesar de su edad, Renée Habib seguía manteniendo todo su calor humano y su irresistible simpatía.

El fallecimiento de Renée Habib deja huérfanos no sólo a sus amigos sino a toda la comunidad científica y, muy especialmente, a la Nefrología Pediátrica latinoamericana, a la que ella siempre dispensó un especial cariño. Gran médico, relevante científica, generosa maestra, entrañable amiga, su recuerdo persistirá para siempre.

EN RECUERDO DE LA Dra. RENÉE HABIB

Dr. Carlos Saieh

En el año 1982, el Dr. Gustavo Gordillo con un grupo de colaboradores analizaban las actividades que se realizaban en Nefrología en nuestros países y concluyeron en la necesidad de realizar el primer Congreso Latinoamericano de Nefrología Pediátrica; hacía muy poco se había fundado la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

A los pocos meses, el Dr. Gordillo dejó la presidencia y el Dr. Carlos Gianantonio, su sucesor en este cargo, dio el apoyo para hacer este primer Congreso en Viña del Mar, Chile. Su primera recomendación fue la búsqueda de buenos invitados y que fueran representativos, aconsejando contactar a la Dra. Renée Habib, en París. Tuvimos una muy buena acogida por parte de ella y en síntesis, nos escuchó, estuvo dispuesta a asistir a Viña del Mar y se transformó en una constante ayuda.

Posteriormente, mantuvo el contacto con varios colegas de esta parte del mundo asistiendo y enriqueciendo con sus conocimientos a varios cursos en distintas ciudades de Latinoamérica.

Este contacto fue cada vez mayor, ya que tuvimos la suerte de participar en el consejo de la *Internacional Pediatric Nephrology Association* con ella. Nuevamente fue una constante ayuda, una consejera permanente, finalizando, por decirlo de alguna manera, con su eficiente, mantenido y permanente apoyo, junto con el Dr. Juan Rodríguez Soriano, en el Consejo de la IPNA para obtener por primera vez el Congreso Internacional de IPNA para Latinoamérica en el año 1995.

Entre esas actividades y después del Congreso IPNA 95, la Dra. Habib participó en innumerables eventos en diferentes países de nuestro continente, nos ayudó en la aceptación de becarios en hospitales franceses y de otros lugares, nos apoyó en la revisión de artículos, dio consejos para mejorarlos, escribió para algunos libros latinos y participó activamente en innumerables actividades de investigación y académicas junto con varios médicos de esta parte de América que tuvimos la suerte de compartir con ella.

Sería largo de enumerar todas las actividades en que ella participó y lo que nos ayudó, de manera importante, a desarrollar y mejorar la calidad de la Nefrología en Latinoamérica y cómo su constante colaboración contribuyó a que directa e indirectamente Alanepé fuera reconocida, aceptada y respetada en IPNA. No tenemos dudas que lo que es actualmente Alanepé se debe a muchos esfuerzos, pero el apoyo recibido de parte de la Dra. Habib fue fundamental en el desarrollo de la Nefrología en nuestro subcontinente y de Alanepé.

Seguramente seremos injustos al dejar de nombrar a muchos colaboradores de distintas nacionalidades que fueron fundamentales en el desarrollo de la Alanepé, pero en esta oportunidad queremos brindar todo nuestro reconocimiento y agradecimiento a quién nos dejó hace unos meses, de quién recibimos un gran legado científico...

Muchas gracias, doctora Renée Habib por todo lo que nos enseñó y nos dejó como herencia...

INFECCIÓN URINARIA

Dres. Ramon A. Exeni^a e Irene A. Grimoldi^a

INTRODUCCIÓN

La infección urinaria (IU) se ubica entre las infecciones más frecuentes en Pediatría. Sigue en incidencia a las respiratorias y digestivas.

La verdadera incidencia y prevalencia de la IU en Pediatría son difíciles de conocer por diferentes factores: puede pasar desapercibida ya que los síntomas son muchas veces inespecíficos; en otras ocasiones, los niños son asintomáticos; existe, especialmente en los primeros meses de vida gran dificultad para obtener muestras de orina para efectuar urocultivos y por último y quizá lo más importante, es la frecuencia con que se prescriben antibióticos dando lugar a tratamientos coincidentes con infecciones urinarias no diagnosticadas.

Es un diagnóstico de gran responsabilidad para el pediatra, ya que en la mayoría de los casos es el primer signo de alerta a la presencia de malformaciones del árbol urinario cuya corrección podrá evitar el paso a la insuficiencia renal crónica.

DEFINICIONES

Infección urinaria es un término que agrupa a un heterogéneo grupo de enfermedades que tienen en común la presencia de bacteriuria significativa, acompañada o no de síntomas y signos generales de infección o manifestaciones uretrovesicales.¹

a. Departamento Nefrología. Hospital de Niños de San Justo. Provincia de Buenos Aires. República Argentina

Parte de este material se ha publicado en el curso Fundamentos Pediátricos, del Campus Virtual de la Sociedad Argentina de Pediatría, Educ@sap.

Pielonefritis aguda: localización alta de la infección con compromiso del parénquima renal y manifestaciones clínicas y de laboratorio que certifican el origen de la afección.

Cistitis aguda: infección urinaria baja con síntomas muy típicos, polaquiuria, disuria, incontinencia, generalmente sin fiebre.

Bacteriuria asintomática: es la verificada en repetidos urocultivos, en pacientes sanos, con orina normal.

Infección urinaria recurrente: presencia de más de dos episodios en 6 meses o 4 en un año.

Consideramos “recaída” cuando tras el tratamiento de una infección urinaria se aísla el mismo germen dentro de las 6 semanas de suspendido el tratamiento.

La **reinfección** es una recurrencia de la IU por un germen diferente

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos realizados en niños con infección urinaria deben analizarse de acuerdo a los parámetros considerados al efectuarlos. Es diferente si se toman infecciones urinarias sintomáticas o asintomáticas, el criterio diagnóstico y el método utilizado, edad, sexo y las características de la población estudiada.

La principal confusión se basa en la forma de tomar la muestra para la obtención de orina no contaminada.

En prematuros se reporta una incidencia de bacteriuria asintomática del 2,4 al 3,4%. En recién nacidos a término y por punción vesical suprapúbica se registran valores de 2,2% en varones y de 0,3% en las niñas. Entre el mes y los seis meses, los valores no varían.

En 3.000 escolares, Kunin² encontró bacteriuria asintomática en 1,2% en niñas y 0,03% en niños.

En el estudio Gotemburgo, ciudad donde se efectuó, Winberg estudió la incidencia de infección urinaria en niños de edades comprendidas entre 1 mes y 11 años, reportando 0,7% en varones y 2,8% en niñas.

Recientemente se efectuaron estudios que asignan importancia a la influencia de la circuncisión. En un estudio sobre 20.587 niños seguidos durante el primer año de vida se comprobó que en los circuncidados la incidencia de infección urinaria fue de 1:45, contra 1:47 entre los no circuncidados, diferencia no significativa y 1:49 entre las niñas.³

Los niños alimentados con leche materna mostraron menor incidencia de infección urinaria.

La incidencia es mayor entre los niños que carecen de grupo sanguíneo P.

El agente y sus formas de transmisión

En las infecciones urinarias no complicadas, *E. coli* es, en elevada proporción, el agente etiológico más frecuente.

Los agentes de este tipo son seroagrupados de acuerdo a su membrana externa O y se puede efectuar la serotipificación en base a su antígeno capsular K, o flagelar H.

De 150 serotipos de *E. coli* conocidos, muy pocos (01, 02, 04, 06, 018, 025, 050, 075) son responsables del 80% de los casos de pielonefritis. En neonatos, el 75% de las infecciones son causadas por *E. coli*, siguiendo en frecuencia la *Klebsiella* spp.

Con diversas proporciones, *E. coli* predomina en prepúberes y puberales agregándose infecciones por *Proteus mirabilis*, estafilococos coagulasa negativos.

En pacientes con obstrucciones o malformaciones, *E. coli* es muy frecuente y emergen otros como *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., enterococos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*.

En adolescentes, y relacionado con el comienzo de la actividad sexual, debe tenerse en cuenta la infección por *Chlamydia trachomatis* y, aunque discutido, por *Ureaplasma urealyticum*.

Cuando se documenta una infección por gérmenes que no sean *E. coli*, en especial en niños pequeños, aumentan las posibilidades de que el paciente sea portador de una uropatía, por lo que deben priorizarse los estudios de diagnóstico por imágenes en estos niños.

Vías de infección

Teóricamente, las vías a través de las cuales el riñón puede infectarse son la linfática, la sanguínea y fundamentalmente, la ascendente, a partir de la uretra,

siguiendo a una colonización del tracto urinario distal. Son pocas las evidencias de transmisión por los linfáticos. La vía hematógena se reserva a los neonatos con infecciones sistémicas predominando *Staphylococcus aureus* y los hongos.

Los gérmenes gram negativos, generalmente invaden la vía sanguínea si se ven favorecidos por la obstrucción de la vía urinaria

La tuberculosis sigue la vía sanguínea para localizarse en el riñón. Numerosas evidencias en animales y humanos avalan el concepto de que la vía ascendente, a través de la uretra, es la más importante en la patogenia de esta afección.

La zona periuretral está colonizada por gérmenes, aerobios y anaerobios que representan la primera barrera contra los gérmenes patógenos.

Los gérmenes intestinales son parte de esta flora.

Las bacterias invaden el tracto urinario a partir de la flora intestinal, agregándose, en los varones, los acantonados debajo del prepucio. El primer paso es el disturbio de la flora normal con colonización de gérmenes gram negativos, especialmente *E. coli*. Esto puede producirse por el uso de antibióticos, habiéndose documentado claramente en pacientes que recibieron aminopenicilinas. Esta colonización decrece a partir del año.

El tracto urinario, a excepción de la uretra distal, es estéril. Existen factores que favorecen el ascenso de los gérmenes, es el caso de las infecciones dermatológicas, vaginales y uretrales, los traumas mecánicos y químicos, la actividad sexual, la instrumentación.

La cortedad de la uretra femenina, su cercanía con gérmenes fecales potencialmente uropatógenos, su susceptibilidad a la contaminación periuretral, especialmente en la etapa del uso de pañales, hacen más frecuentes las infecciones en las niñas.

La vejiga tiene un papel protagónico en la defensa contra la infección. La mucosa vesical tiene propiedades bactericidas, destruyendo las bacterias que se ponen en contacto con ella.

Algunas de las propiedades de la orina inhiben la multiplicación de las bacterias: el pH bajo, la concentración alta de amonio y urea, los ácidos orgánicos, la osmolaridad, la proteína de Horsfall, uromucoide rico en manosa y que por su efecto adherente puede prevenir la colonización. El flujo urinario, por su capacidad de arrastre, disminuye el número de bacterias.

Contrariamente, la orina residual, debida a vejiga neurogénica, disinergias, retención voluntaria, consti-

pación o reflujo vesicoureteral predispone a las infecciones. Sólo 5 ml de orina residual aumentan en un 75% las posibilidades de infectarse. El ascenso al riñón ocurre a través del reflujo vesicoureteral o por la propiedad de las bacterias de adherirse a los uroepitelios. *E. coli* tiene adhesinas que le permiten invadir el tracto urinario y posibilitar su acción.

Fisiopatología: virulencia bacteriana/adherencia

E. coli aislado de niños sanos y aquellos con pielonefritis tiene varios factores de virulencia. Entre éstos se cuentan la resistencia a la actividad bactericida del suero, la capacidad de adhesión y la presencia de los antígenos K y O.

El lípido A de la membrana externa (endotoxina) promueve inflamación y fiebre, el K confiere la resistencia a la fagocitosis y aumenta las defensas de los gérmenes a la acción bactericida del suero. La adherencia le permite invadir y persistir.⁴

Cada cepa de *E. coli* posee algunos de los factores de virulencia.

Svanborg-Eden postuló que la virulencia de las cepas de *E. coli* aisladas de las infecciones urinarias dependía de la presencia de organitos filamentosos proteináceos llamados fimbrias, que le dan la capacidad de adherirse a receptores específicos de las células uroepiteliales humanas.

Se identificaron dos tipos de fimbrias, químicas y genéticamente distintas e independientes de los antígenos. Se designan como tipos I y II.

Las fimbrias tipo I se unen a la manosa de las superficies celulares y como su unión puede ser inhibida por la manosa, se llaman manosa-sensibles.

El tipo II, manosa-resistentes, se une a la superficie celular a través de carbohidratos, distintos de la manosa, frecuentemente un galactósido relacionado con los grupos sanguíneos P, de allí su nombre de fimbrias P. En la vejiga se unen a uroplakinas, glicoproteína glicosilada de la superficie epitelial a través de su molécula de adhesión Fim H. Esta unión puede inhibirse por la presencia de la mucoproteína de Tamm-Horsfall, conocido oromucoide secretado por las células del asa de Henle a la cual que se adhiere. Este proceso es trascendente dado que la internalización de la bacteria en el epitelio puede producir la muerte celular por apoptosis y su eliminación o la invasión de células contiguas para formar colonias bacterianas intracelulares (IBC) o biofilm sobre células vesicales o superficies inertes como catéteres o sondas. Estas comunidades multicelulares

se mantienen unidas por la producción de una matriz extracelular dependiente de la cápsula bacteriana que favorece su crecimiento, limita el acceso a los componentes del sistema inmune y produce pequeño número de células inactivas, persistentes que presentan multitolerancia a los antibióticos⁵ conduciendo a la persistencia de la infección y participación en las recurrencias, bacteriurias asintomáticas, casos frecuentes de cistitis o infección urinaria recurrente.

Existen otros grupos de fimbrias, denominadas S, cuyo receptor es el ácido siálico, asociado a meningitis neonatal e infecciones urinarias y las fimbrias FIC que predominan en la infección urinaria con bacteriemia. Hay factores que modifican la expresión de las fimbrias, como la concentración subinhibitoria de antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos.

Existen numerosos trabajos tratando de relacionar la infección urinaria alta con la presencia de fimbrias P. Estos estudios se basan en diagnósticos clínicos o en pruebas de laboratorio no concluyentes. Los efectuados en niños que asociaban la infección por *E. coli* con fimbrias P y la presencia de cicatrices, signo indiscutible de infección severa, no mostraron correlación que justificara su uso para diferenciar infección urinaria alta de baja.

La mayoría de las cepas poseen una cápsula, un poliliposacárido que le confiere a la bacteria la capacidad de sobrevivir, por interferir en la fagocitosis y protegerla de la lisis mediada por complementos.

El liposacárido constituye la endotoxina de la bacteria. Se libera durante la lisis bacteriana desencadenando la cascada inflamatoria.

Entre las toxinas identificadas, las más importantes son el factor necrotizante citotóxico 1 que es citoletal y la alfa hemolisina.

El hierro es esencial como nutriente, por lo que son importantes los sistemas de sideroforos, entre los cuales se destacan los de enterobactin, aeribactin e IroN y Iha, que se encuentra en las cepas uropatogenas y en *E. coli* O157:H7, conocido por ser el agente etiológico más frecuente en los casos de síndrome urémico hemolítico.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED

La protección frente a las infecciones bacterianas, generalmente se consigue con la cooperación entre las defensas específicas y las innatas. La inmunidad específica requiere una exposición antigénica que activa los

linfocitos T y B y produce una respuesta especializada con la formación de anticuerpos. Las defensas innatas incluyen fuerzas mecánicas como el flujo de orina, vaciamiento vesical, inflamación de las mucosas.

FACTORES ANATÓMICOS INMUNOLÓGICOS GENÉTICOS

Es muy importante la integridad de la vía urinaria, ya que cualquier anomalía, displasia, malformaciones que provocaran trastornos en el flujo de orina y como consecuencia dificulta la eliminación de gérmenes a través de los mecanismos de adherencia.

Son trascendentes las alteraciones vesicales congénitas, vejiga neurogénica o alteraciones funcionales provocadas por los hábitos miccionales o la constipación. Por otra parte, la presencia de *Lactobacillus* es un factor de resistencia a la acción de las bacterias integrantes de la flora urogenital, se adhiere a la célula epitelial, compitiendo con las bacterias uropatógenas.

La orina tiene elementos que la protegen contra las infecciones, pH bajo, contenido en sales y la más importante, la proteína de Tamm-Horsfall que actúa como receptor de las fimbrias tipo 1 uniéndose a las uroplakininas 1a y 1b, principales receptores uroepiteliales de las mismas.

Los estudios genéticos atribuyen una mayor cantidad de receptores para las fimbrias P a los portadores del fenotipo P1 del grupo sanguíneo P. Otros autores no encuentran asociación ni con el grupo P ni con los antígenos de HLA.

Es evidente que existe una gran variación interindividual en la respuesta celular del huésped a la bacteria, condicionando diferentes evoluciones clínicas que van desde la bacteriuria asintomática a la pielonefritis crónica. Las investigaciones realizadas en los últimos años, destacan la importancia de la presencia de receptores celulares llamados Toll-like receptores (TLR4), presentes en las células uroepiteliales y en otras células del organismo. El polimorfismo de su expresión determinaría escaso reconocimiento de la bacteria cuando existe baja expresión, condicionando bacteriuria asintomática⁶ o cuando la expresión es normal el reconocimiento bacteriano produciría las señales transmembrana necesarias para iniciar la respuesta inflamatoria, con la liberación de interleuquinas.⁷

En lo que podríamos llamar la segunda etapa de la reacción inflamatoria, son fundamentales los receptores de interleuquinas CXCR1 para la movilización de los neutrófilos y el adecuado clearance bacteriano, su

baja expresión llevaría a la curación de la infección con formación de cicatrices.⁸

DATOS CLÍNICOS DE ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Una gran proporción de niños con infección activa del tracto urinario son asintomáticos y cuando tienen síntomas, éstos pueden o no relacionarse con el árbol urinario.

Las manifestaciones clínicas de la infección urinaria dependen principalmente de su localización y de la edad del paciente. Tiene particularidades distintas en el neonato, el lactante y el niño en edad preescolar y escolar.

En el recién nacido debe efectuarse un examen físico minucioso buscando malformaciones que se asocian a uropatías, tal el caso de la hipoplasia o agenesia de músculos abdominales y la presencia de malformaciones del pabellón auricular. La presencia de masas abdominales o vejiga palpable sugiere malformaciones de la vía urinaria.

En el recién nacido, la capacidad de evitar la diseminación de infecciones es deficiente, por lo que la pielonefritis forma parte de cuadros sépticos, siendo frecuente la aparición de síntomas neurológicos, letargia, irritabilidad y convulsiones. La fiebre puede o no acompañar al cuadro clínico, lo que la diferencia de la infección urinaria alta en otras edades donde es un síntoma cardinal. Es frecuente la distensión abdominal y las manifestaciones gastrointestinales. La ictericia, con elevación de la bilirrubina directa e indirecta, reconoce una patogenia mixta, hemólisis y retención. La anemia se constata en la mayoría de los pacientes. Se agregan cólicos, orina maloliente, dermatitis en zona genital. Se deben tener en cuenta los antecedentes de infecciones maternas localizadas en el árbol urinario.

Con la evolución y falta de diagnóstico, se hacen evidentes los trastornos de crecimiento, detención de las curvas de peso y talla, elevación de la urea y la creatinina.

En el lactante predominan los cuadros febriles sin causa aparente, expresión de bacteriemia o endotoxemia, la astenia, la falta de progreso en el peso, los trastornos digestivos, vómitos y diarrea, la poliuria, mostrando el defecto en la capacidad de concentración. La acidosis metabólica es una consecuencia de los trastornos en los mecanismos de acidificación urinaria.

La constipación debe ser estudiada y corregida por ser un factor importante en la aparición de infecciones urinarias a repetición.

Algunos trabajos describen la aparición de acidosis tubular distal tipo 1, clásica, por trastornos en la generación de amonio y acidez titulable a nivel distal. Este cuadro, que se manifiesta con acidosis metabólica hiperclorémica, hipokalemia, orinas alcalinas, trastornos de crecimiento, debe tenerse en cuenta en niños con pielonefritis de larga evolución.

Los niños con hidronefrosis por uropatías obstructivas pueden presentar acidosis tubular tipo IV que se expresa con acidosis metabólica, hiperkalemia y orinas ácidas debiendo diagnosticarse precozmente para evitar los trastornos de crecimiento que provoca este disturbio metabólico.

Han tomado gran impulso los estudios que muestran una estrecha relación entre la hiper calciuria y la infección urinaria. Esto es especialmente valioso en niñas adolescentes, habiéndose conseguido la cura de infecciones recurrentes al resolver el trastorno tubular.

En niños mayores, la enfermedad se presenta con malestar general, escalofríos, fiebre, vómitos, dolor abdominal, lumbar y en los flancos. La hematuria macroscópica no es un hallazgo constante.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA ESPECÍFICA

El diagnóstico precoz en niños con infección urinaria es uno de los problemas de mayor responsabilidad médica, ya que puede ser el llamado de atención de la presencia de malformaciones congénitas que deben ser rápidamente identificadas. Las uropatías continúan siendo la primera causa de insuficiencia renal crónica. Durante el primer año de vida, entre el 40 y el 50% de los niños estudiados por presentar pielonefritis son portadores de uropatías.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, análisis de orina y el urocultivo, debiendo extremarse las medidas para efectuar una evaluación correcta, ya que los errores pueden conducir a indicar exámenes complementarios innecesarios, algunos de ellos invasivos.

El examen de la orina debe ser completo, incluyendo el sedimento, la densidad y el pH.

Es constante la leucocituria (más de 5 leucocitos/campo en el varón y 9 en la mujer) en orina centrifugada durante 5 minutos. La microhematuria (más de 3 hematíes por campo) es un acompañante frecuente y refleja el compromiso inflamatorio.

La presencia de cilindros leucocitarios es índice de infección urinaria alta.

No debe descartarse la infección urinaria ante la

presencia de un sedimento normal o con escasa reacción inflamatoria. Un caso particularmente llamativo es el de las infecciones por la cepa K1 de *E. coli*. Dada su alta invasividad, penetra en la vía urinaria y es probable que en las primeras 24 horas no provoquen reacción inflamatoria, encontrándose sedimentos prácticamente normales; debe seguirse el examen del sedimento en los días posteriores, donde se manifestará la reacción inflamatoria. Lo mismo sucede en casos de abscesos renales con infecciones cerradas que no permiten el flujo de los gérmenes a la orina.

La proteinuria, cuando alcanza valores superiores a 1 g/l, puede correlacionarse con daño parenquimatoso.

La disminución de la densidad urinaria a valores menores a 1.015 en orina con 12 horas de privación de líquidos marca la alteración de los mecanismos de concentración. La toma del pH urinario (orina recién emitida) debe correlacionarse con el estado ácido base y el ionograma a fin de detectar alteraciones en la acidificación urinaria. Su comprobación debe alertar sobre la presencia de obstrucciones en la vía urinaria.

El urocultivo es la base del diagnóstico y debe tomarse con los máximos recaudos.

Debe efectuarse una correcta higiene de la zona, se retrae el prepucio o se separan los labios mayores lavado con jabón nuevo y abundante solución fisiológica o agua hervida y tibia. No deben utilizarse antisépticos. Puede utilizarse una jeringa para limpiar la zona prepucial.

Se usa un frasco estéril, al acecho, tomando la muestra luego de descartar el primer chorro, con el objeto de arrastrar las bacterias de la zona periuretral.

Se debe procesar inmediatamente. En situaciones especiales en que no se pueda sembrar rápidamente, se debe conservar en heladera (no en congelador) por un máximo de 24 horas.

Se debe prevenir sobre la contraindicación de la ingestión de ácido salicílico, ácido ascórbico o digitálicos. Dan falsos negativos. Los otros métodos se reservan para situaciones especiales. El uso de bolsitas colectoras está terminantemente prohibido, sólo tiene valor cuando el urocultivo es negativo. Es inadmisibles la decisión terapéutica basada en urocultivos positivos obtenidos con este método. La punción vesical suprapúbica se indica en neonatos con sepsis, malformaciones o procesos inflamatorios de los genitales externos, candidiasis, dudas diagnósticas.

El cateterismo es un procedimiento excepcional y sólo se indica cuando una infección generalizada ha-

ce importante y urgente la toma de la muestra para identificar el germen. Debe tomarse con las máximas medidas de asepsia. Es indicación de cateterismo la toma de material para urocultivo en niños con vejiga neurogénica y que se encuentran en cateterismo intermitente, o en aquellos niños con derivaciones de la vía urinaria.

La interpretación debe ser muy cuidadosa.

Con material obtenido por punción vesical, cualquier cifra es significativa. Por cateterismo, por ser un procedimiento excepcional, no existen valores de referencia.

Debemos llamar la atención sobre la reciente publicación de normas que promueven como métodos de toma de muestra para urocultivo la punción suprapúbica y el cateterismo uretral, no considerando útil el método del chorro medio. Nuestra experiencia, avalada por trabajos recientes y el consenso de los nefrólogos, indica al método del chorro medio como el más indicado y utilizado en niños.

Es notable el temor que promueve la cistouretrografía miccional, método irremplazable y único válido para el diagnóstico de reflujo vesicoureteral, debatiéndose permanentemente su indicación por su invasividad. Al mismo tiempo, en niños sin ninguna indicación, siguiendo normas totalmente erróneas y como un hecho rutinario, en algunos niños con cuadros febriles, en servicios de Emergencia se indica el cateterismo para la toma de muestra del urocultivo, método tan invasivo como el anterior y totalmente reemplazable.

El clásico concepto de considerar infección urinaria con recuentos superiores a 100.000 ufc surge de la aplicación de los postulados de Kass, pero debemos tener en cuenta que uno de los requisitos es la retención urinaria mayor de 3 horas, por lo que en niños pequeños, en quienes esto es difícil de evaluar, cifras menores en presencia de cuadro clínico sugestivo de pielonefritis se consideran positivas.

Un recuento de colonias bajo, en presencia de infección, puede darse en niños con tratamientos incorrectos o insuficientes, presencia de antisépticos utilizados para la higiene de la zona o cuando la urgencia miccional impide la reproducción de bacterias.

En caso de recuentos bajos, deben evaluarse todos los datos en conjunto: cuadro clínico, sedimento, densidad, pH. Si el paciente se encuentra asintomático, con desarrollo de *Proteus* en orina ácida, se debe efectuar en forma concomitante un cultivo en el prepucio donde, generalmente, se encuentra el germen, descartando

tando de este modo la infección urinaria. Cuando esta bacteria invade la orina, ésta se torna alcalina.

En adolescentes, se debe buscar la infección por estafilococos coagulasa negativos y, cuando inician su actividad sexual, en caso de clínica y sedimento compatibles con infección y urocultivos negativos, se debe sospechar y solicitar la búsqueda de *Chlamidya trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum*. De no contar con la posibilidad de efectuarlos, es válido el uso de los nuevos macrólidos como prueba terapéutica. La misma situación se presenta en infecciones urinarias por *Hemophilus influenzae*; si bien raras, requieren una solicitud especial para su diagnóstico.

En niños con pielonefritis y especialmente en recién nacidos y lactantes, se debe efectuar el hemocultivo. La fiebre puede ser expresión de bacteriemia o de endotoxemia, por lo que no se obtiene hemocultivo positivo en todos los casos.

De los exámenes de sangre, el hemograma revelará la presencia de leucocitosis con fórmula acorde a una infección bacteriana y eritrosedimentación acelerada. La proteína C reactiva positiva es sugerente de infección urinaria alta, aunque no ayuda en la diferenciación con apendicitis u otras infecciones. La uremia y la creatinemia son imprescindibles para valorar si la infección afecta la función renal y como control si se utilizan aminoglucósidos.

Además de la ya mencionada teoría de la relación entre el grupo sanguíneo P con la presencia de fimbrias, se han intentado numerosos estudios tratando de relacionar la susceptibilidad a las infecciones del tracto urinario con el sistema sanguíneo ABO (exceso de A y falta de O entre los pacientes), MN (deficiencia de MN), Rh (exceso de Rh negativos), Lewis (exceso de Le[a-b]), secreción de ABH (exceso de no-secretores) y HLA (exceso de A2 y A3, falta de A 10, B5, BW16, BW35), sin resultados concluyentes. La posible asociación de HLA B12 con reflujo vesicoureteral debe ser confirmada con estudios mejor diseñados que los publicados hasta la actualidad.

Los últimos estudios ponen en duda la relación de todos estos marcadores genéticos con la infección urinaria.

Se atribuye importancia como factor de virulencia al factor citotóxico necrotizante presente en cepas de *E. coli* productoras de infección urinaria.

Idealmente, la localización del sitio de la infección urinaria es una información útil para enfocar el tratamiento, presumir la severidad de la infección y

estudiar los métodos radiológicos a realizar. La presunción clínica es orientativa, pudiendo deducirse que los pacientes con fiebre alta y dolor lumbar padecen de una pielonefritis, y aquéllos con disuria y polaquiuria presentan cistitis. Sin embargo, esto puede inducir a errores, por lo que se han tratado de desarrollar técnicas que indirectamente nos orientan hacia el origen alto o bajo de la infección.

Las técnicas invasivas, como cateterización ureteral y técnica de lavado de Fairley, no tienen aplicación en Pediatría.

Son útiles las pruebas que reflejan la respuesta del huésped ante la inflamación del tejido renal, como la disminución de la capacidad de concentración que señala al carácter alto de la infección. Lo mismo podemos decir de las alteraciones en la regulación del estado ácido base.

Existen otras pruebas que por su sofisticación y costo no tienen aplicación práctica. En nuestra experiencia, encontramos correlación entre infección alta y elevación del título de anticuerpos. La determinación de las bacterias recubiertas de anticuerpos usando anti-inmunoglobulinas marcadas con fluorescencia no ha sido un método útil en Pediatría, siendo esto probablemente motivado por el tiempo prolongado en producir anticuerpos a esta edad.

El estudio de las fimbrias P no puede todavía incluirse como una evaluación útil, dado su costo y los datos poco definitivos obtenidos en los estudios en niños.

La determinación de reactantes de fase aguda mediados por la liberación de interleuquinas han sido utilizadas como criterio de localización. La interleuquina 6 ha sido encontrada elevada en niños con infección urinaria alta y el aumento de la excreción urinaria de interleuquina 8 IL-8 se ha encontrado en niños con daño del parénquima renal.⁹

Más recientemente, se encuentran niveles elevados de procalcitonina, péptido de calcitonina, sin actividad hormonal.

Su nivel es bajo $-0,1 \text{ ug/l}$ incrementándose notablemente en presencia de endotoxinas bacterianas. Se considera un elemento diagnóstico de gran sensibilidad y especificidad.

Existen otros biomarcadores de IUA y daño de parénquima renal de utilización en trabajos de investigación, como la excreción urinaria de proteína C-reactiva (CRP), alfa 1- macroglobulina (AIM), proteína-retinol (RBP), proteína de célula Clara (CC16), que no repre-

sentan utilidad en la práctica clínica

Lo que certifica el carácter alto del proceso es el centellograma renal, cuya utilidad describiremos más adelante.

En conclusión, debemos tratar de orientarnos hacia el sitio de localización, utilizando los parámetros más simples, el cuadro clínico, en especial la fiebre, cilindros leucocitarios, caída de la capacidad de concentración y regulación del estado ácido base, leucocitosis, eritrosedimentación acelerada, proteína C reactiva positiva. Además debe tenerse en cuenta que la infección debe ser considerada siempre como alta en aquellos pacientes de riesgo: menores de 2 años de edad, portadores de RVU u uropatía obstructiva, riñón transplantado e inmunocomprometidos.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Todo niño que presenta una infección urinaria debe ser evaluado utilizando los métodos de diagnóstico por imágenes más adecuados. Los adelantos en las técnicas de ultrasonografía y medicina nuclear resultaron un avance importantísimo, permitiendo obtener información acerca de la anatomía y aun de la fisiología con métodos prácticamente no invasivos.

Es indispensable conocer la utilidad de cada uno de ellos, a fin de no superponer estudios u obviar los que realmente no se necesitan. Se debe comenzar con una radiografía directa de abdomen a fin de descartar litiasis, eventual causa de obstrucción e infección. La ecografía renal y vesical es el método de elección para continuar los estudios, por su accesibilidad, costo y falta de invasividad. ¿Qué información se espera de la ultrasonografía renal? Verificar número, ubicación, posición y forma de ambos riñones. Es independiente de la función renal, brinda información anatómica de las estructuras retroperitoneales e intraabdominales así como del riñón y el tracto urinario. Detecta dilataciones del tracto urinario superior, cálculos en riñón, uréter y vejiga, dilataciones ureterales o vesicales. No es útil para documentar la presencia de cicatrices renales. Dada su inocuidad y bajo costo, es ideal para seguir la evolución de los pacientes.

La cistouretrografía miccional convencional es un método que, a pesar de su invasividad, no ha podido ser reemplazado, ya que es el único que brinda información certera acerca de la anatomía de la uretra, vejiga y árbol urinario superior, mostrando la dilatación del uréter y sistema colector en caso de reflujo vesicoureteral. Requiere un operador adiestrado, expone a radiaciones, no requiriendo control de esfínteres.

Se aconseja la técnica de la doble micción, se debe mantener la quimioprofilaxis y aunque se discute, es preferible efectuar el estudio con urocultivo negativo. Si bien algunas publicaciones sugieren que se puede efectuar en presencia de infección, más allá de que esto fuera cierto, el sentido común marca que, no siendo un procedimiento de urgencia, no debe exponerse a los niños al riesgo de una cateterización en presencia de gérmenes en la orina.

El centellograma renal es un estudio estático. Se utiliza preferentemente DMSA (ácido dimercaptosuccínico); como vehículo de la sustancia radioactiva (el tecnecio 99m); se aprovecha la avidéz del túbulo proximal donde se fija el 90% excretándose el resto por la orina. Las imágenes obtenidas muestran la masa cortical funcionante.

Sirve para confirmar riñones únicos, para determinar forma, tamaño y posición y especialmente para mostrar cicatrices renales, anomalías focales o daño provocado por cálculos. Marca el funcionamiento renal porcentual y diferencial, por concentración en el túbulo proximal y el asa de Henle.

El radiorenograma es un estudio dinámico; su información se asemeja y supera a la que brinda la urografía con menores riesgos y dosis de radiación. Se utiliza el ácido dietilentriaminopentacético (DTPA) o la mercaptoacetil triglicina (MAG 3) como vehículo del Tc 99. Se excretan únicamente por el filtrado glomerular. Es un estudio dinámico que consta de tres fases. La primera, durante los primeros 10 segundos, refleja el flujo sanguíneo renal; la segunda o de clearance es la expresión del paso del trazador por el riñón y refleja la filtración glomerular; la tercera es la excretoria, que debe complementarse administrando furosemida. Una baja respuesta a la acción del diurético en esta última fase es indicativa de obstrucción orgánica, debiendo evaluarse factores que dan falsos positivos, como la función renal disminuida, una dilatación extrema del árbol urinario o la vejiga llena. Se indica para medir función diferencial, cuando se sospecha obstrucción y en la evaluación de una posible indicación quirúrgica en caso de confirmarse la misma.

La cistouretrografía miccional radioisotópica indirecta tiene el inconveniente de brindar poca información de los detalles anatómicos, pero tiene las ventajas de la baja dosis de radiación, de aportar información acerca de la función renal y, fundamentalmente, evita la cateterización. Es el estudio de elección para el control evolutivo del reflujo vesicoureteral. Se recomienda

como estudio inicial la cistouretrografía miccional convencional por su mejor resolución anatómica, salvo en niñas mayores, en quienes la cistouretrografía convencional desea evitarse o en casos con malformaciones o inflamaciones que impiden la cateterización. Requiere control de esfínteres.

La urografía endovenosa, descartada de estudios rutinarios, se reserva para los casos de estudios prequirúrgicos, en aquéllos con doble sistema colector o cuando los otros métodos no clarifican el diagnóstico.

Secuencia de estudios

Los recién nacidos con estudios prenatales mostrando patología renal merecen especial atención. Es una consulta muy frecuente y debe ser cuidadosamente evaluada.

Cualquier anomalía detectada en los estudios prenatales, por mínima que ella sea, obliga a efectuar una ecografía renal y vesical en forma rápida.

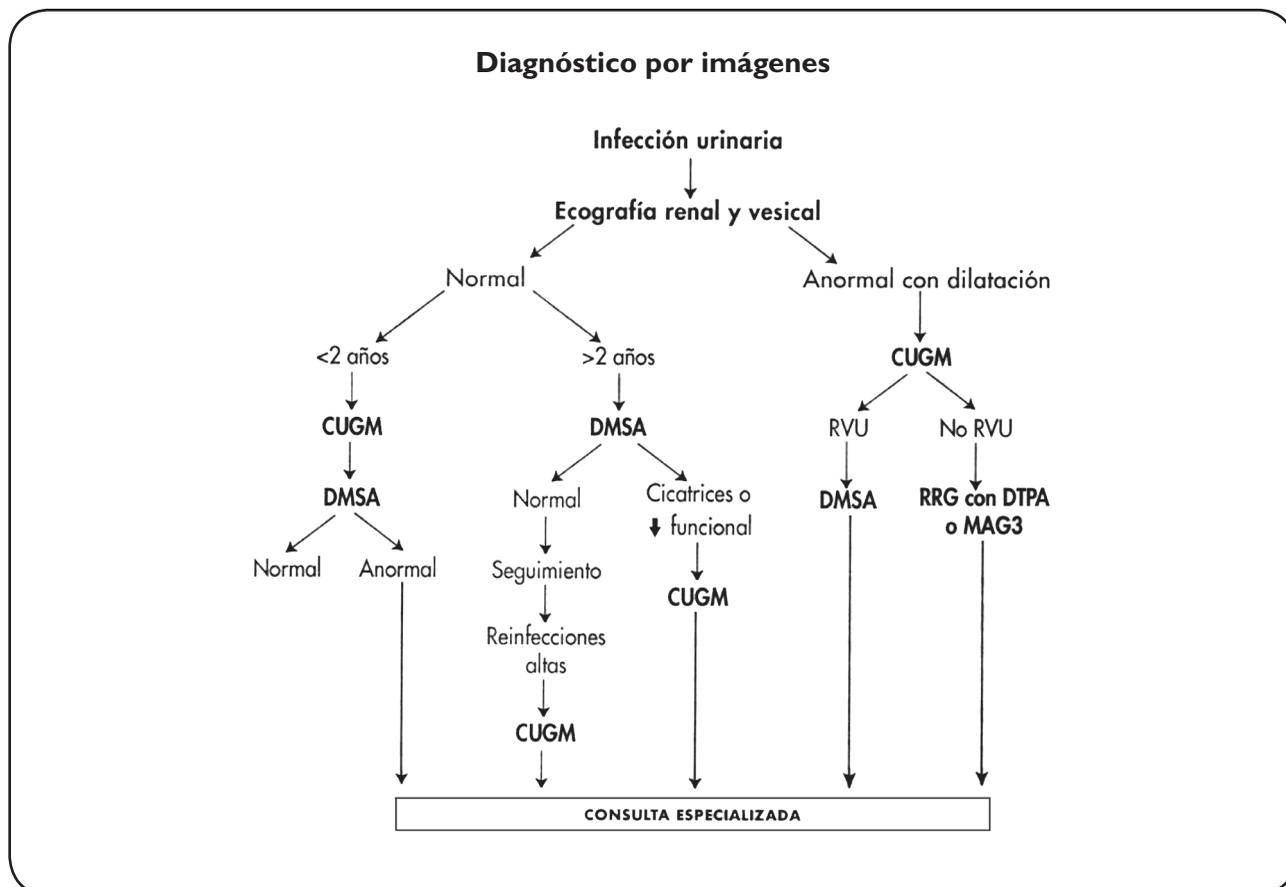
La hidronefrosis bilateral, y especialmente la asociada a oligoamnios, requiere la realización inmediata de una ecografía y una cistouretrografía miccional, ya que la obstrucción uretrovesical debe ser excluida descartando las válvulas de uretra posterior, una urgencia que debe ser resuelta rápidamente. Los pacientes con riñones pequeños o displásicos o con patología unilateral no requieren estudios inmediatos y pueden efectuarse en los días posteriores, antes del mes.

En caso de ecografía prenatal mostrando hidronefrosis y con ecografía posnatal normal (que debe efectuarse después de las 48 horas), debe repetirse en 15 días.

Superada la etapa neonatal, todo niño con infección urinaria, independientemente del sexo y la edad, debe ser evaluado con radiografía directa de abdomen, ecografía renal y vesical y cistouretrografía miccional en su primer episodio. Se exceptúan las niñas mayores de 5 años, sin antecedentes de infecciones previas, con signos claros de infección urinaria baja, con ecografía normal. En este caso, si repite, aun solamente con síntomas bajos, se indica la cistouretrografía miccional, incluso con ecografía normal. Es frecuente la detección de uropatías, aun severas, con ecografía renal normal.

El centellograma se realiza buscando compromiso renal en el período agudo y secuelas cicatrizales 3 a 4 meses después de la infección. Tiene valor luego de las 12 semanas de vida. El radiorenograma con prueba de furosemida se indica cuando los estudios anteriores hagan sospechar obstrucción de las vías urinarias. Es importante en la toma de decisiones quirúrgicas.

Esto puede sintetizarse en el siguiente algoritmo:



En los últimos años hemos observado una tendencia a disminuir el número de estudios en los niños con IU, especialmente aquellos invasivos, basándose en el concepto, para nosotros erróneo, de que el RVU es una situación benigna y el porcentaje de pacientes que evolucionan a la cronicidad es bajo, opinión no compartida por todos los investigadores^{10,11} y de serlo así, es debido al diagnóstico precoz y al seguimiento que de esta entidad se ha realizado desde hace varias décadas.

Algunos trabajos proponen realizar ecografía solamente ante factores de riesgo como recurrencias, gérmenes no usuales, bacteriemia, prolongación del cuadro clínico o anomalías en ultrasonido prenatal. En nuestro medio estas variables pueden responder a diversos factores, entre ellos sociales, por lo que consideramos limitan demasiado la detección del RVU.

Otros protocolos proponen evitar la cistouretrografía, considerando suficiente la ecografía renal normal con un centellograma también normal.¹² Presentamos un trabajo mostrando que un considerable grupo de estos niños con ecografía y centellograma normal presentaron reflujos vesicoureterales de grados variables. No consideramos se deba, por el momento, evitar la cistouretrografía miccional, evaluar su realización en las niñas mayores de 3 años de edad con control de esfínteres y episodios de cistitis, asociados a retención y vulvovaginitis, con ecografía normal y DMSA normal sin antecedentes.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse rápidamente y con más urgencia cuanto menor sea el niño. Con cuadro clínico compatible con infección urinaria, sedimento

sugestivo y, previa toma de la muestra para el urocultivo, se debe iniciar la terapéutica sin esperar el resultado.

Lo ideal es tener el antibiograma, pero la demora puede ser muy perjudicial, especialmente en recién nacidos y lactantes.

Se deben indicar los antibióticos teniendo en cuenta la resistencia en el área donde se encuentra el paciente, con reportes locales, no nacionales ni internacionales, así como el tratamiento que está recibiendo, especialmente en los niños en quimioprofilaxis.

Una excelente revisión hecha por JM Casellas sugiere normas para el tratamiento en situaciones especiales.¹³

NEONATO

Consecuencias de sepsis neonatal, a partir o no de malformaciones de las vías urinarias, los agentes a considerar son *E. coli* y *Streptococcus agalactiae*. Si la madre no recibió antibióticos en el último mes, los gérmenes son sensibles a ampicilina-gentamicina. Si como sucede con mayor frecuencia, la madre recibió tratamiento profiláctico de un mes previo, por haberse detectado *Streptococcus agalactiae* en el flujo vaginal, es posible que en la flora entérica y vaginal se haya seleccionado clonas de *E. coli* que conllevan plásmidos determinantes de betalactamasas de espectro ampliado y la resistencia a la ampicilina sea muy probable. La asociación con gentamicina soluciona este problema, porque es improbable la resistencia a este aminoglucósido.

Si la madre recibe en los días previos al parto cefalosporinas de 3ª generación, en especial ceftriaxone, existe el riesgo que en el canal del parto se seleccionen cepas productoras de beta lactamasa. En este caso el antibiótico indicado es la amicacina.

El esquema con amicacina-cefotaxima provoca mayor selección, por lo que se recomienda la asociación de piperacilina-talactama + amicacina. El urocultivo no debe ser tomado por sonda en ningún caso, recomendándose la punción vesical suprapúbica.

Más frecuente es la infección del neonato que permanece internado y adquiere infecciones intrahospitalarias, generalmente multirresistentes y adquiridos en unidades de cuidados intensivos. En este caso predominan *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* productores de beta lactamasa *Pseudomona A.* y *Acinobacter*. Debe utilizarse el antibiograma y controlar sus resultados con urocultivos intratratamiento y hemocultivos seriados.

Se requiere internación para los recién nacidos, lac-

tantes con vómitos y niños en mal estado general que necesiten medicación parenteral y con riesgo potencial de sepsis.

En niños menores de 3 meses debe tratarse como una sepsis con especial atención a la infección por *Klebsiella* o enterococo.

En este caso, sin antecedentes maternos de infección perinatales, se utilizan cefalosporinas de 3ª generación: ceftriaxona 75 a 100 mg/kg/día en dosis cada 12 horas por vía endovenosa. Otra opción son los aminoglucósidos: gentamicina 5 mg/kg/día en dosis cada 12 horas en neonatos y 3 mg/kg/día en lactantes o la amicacina 15 mg/kg/día en ambos grupos con monitoreo estricto de la función renal. La infección por enterococo debe ser tratada con ampicilina y gentamina.

De acuerdo al cuadro clínico, y considerando la posibilidad de una sepsis, puede agregarse otro antibiótico.

Un antibiótico útil en neonatología es el meropenem, no debe utilizarse imipenem por su acción proconvulsivante.

Se efectuará el tratamiento por un mínimo de 10 días, manteniéndose con quimioprofilaxis hasta completar la evaluación de la vía urinaria.

La medicación parenteral se mantendrá por 72 horas pudiendo pasar a vía oral en los niños con hemocultivo negativo al ingreso, desaparición de la sintomatología clínica y negativización del urocultivo.

Los antibióticos que se utilizan en esta etapa de la vida por vía oral son:

Preferiblemente cefalosporinas de primera generación:

- Cefalexina 50 mg/kg/día en dosis cada 8 hs.
- Cefadroxilo 30 mg/kg/día en dosis cada 12 hs.

Se pueden utilizar cefalosporinas de 2ª generación:

- Cefaclor 40 mg/kg/día, dosis cada 8 hs.
- Cefuroxima axetil 20 mg/kg/día en dosis cada 12 hs.
- Cefprozil a 30 mg/kg/día cada 12 hs.

El uso de las cefalosporinas de 3ª generación:

debe tener indicaciones precisas para evitar la aparición de cepas multirresistentes.

Las utilizadas por vía oral son:

- Cefixima 8 mg/kg/día cada 24 hs.
- Cefibuteno 10 mg/kg en una sola dosis.

Se agrega, a partir de los 4 meses, trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) a 6 ó 30 mg/kg/día, res-

pectivamente, cada 12 hs o, a partir del segundo mes, nitrofurantoína 5 mg/kg/día administrada cada 12 hs.

Este fármaco, en su forma líquida, puede provocar vómitos, en cuyo caso se puede recurrir a las cápsulas, fraccionando su contenido (100 mg), que por su forma farmacéutica (macrocrisales), es mejor tolerada. No debe ser indicado en casos de infección por *Proteus mirabilis*.

Por el momento, las quinolonas fluoradas solo deben utilizarse en infecciones con bacilos multirresistentes sin otras opciones terapéuticas y en consulta con el especialista.

Se utiliza con frecuencia la ciprofloxacina a 10 mg/kg.

En caso de buena respuesta clínica, no cambiar el antibiótico aunque éste resultara resistente en el antibiograma. Debemos tener en cuenta que hay antibióticos como la cefalexina o el cefadroxilo en los que la concentración que alcanzan en la orina es 50 veces mayor que la utilizada para medir su sensibilidad en el antibiograma, por lo que es frecuente, y lo comprobamos en un estudio recientemente publicado, la efectividad de las drogas en niños con resistencia en el antibiograma. La droga se utilizó luego de tomada la muestra y a la espera del antibiograma. La mejoría clínica motivó la continuación del tratamiento y todos negativizaron el cultivo a las 72 horas. En niñas mayores de 5 años con signos claros de cistitis, el tratamiento puede efectuarse por 3 a 7 días. Ante la mínima duda en cuanto al sitio de la infección, ésta debe ser tratada como alta.

QUIMIOPROFILAXIS (QMP)

Es una de las conductas terapéuticas más discutida en la actualidad. Esta modalidad, utilizada desde hace varias décadas para la realización de CUGM, tratamiento médico del RVU, en la uropatía obstructiva y en determinadas situaciones de la infección urinaria recurrente, ha sido sumamente cuestionada su utilidad por diferentes autores en los últimos años, especialmente en el RVU por su inutilidad en los reflujos G I y II y favorecer infecciones resistentes.¹³⁻¹⁵ Se han publicado también sugerencias de no innovar,¹⁶ basadas fundamentalmente en la característica de los estudios: bajo número de pacientes, no doble-ciego, placebo control, no inclusión de pacientes con alteraciones urológicas importantes y fundamentalmente sin evaluación del daño renal en los diferentes grados de reflujo y la utilización en QMP de antibióticos no adecuados, como amoxicilinas o cefalosporinas de 3ª generación. En

2008 se inició un estudio colaborativo que parecería reunir los interrogantes planteados, pero aún no se conocen resultados: *Randomized Intervention for children with Vesicoureteral Reflux* (RIVUR).¹⁷

Mientras tanto nos parece adecuado mantener un criterio individualista acorde a las características de cada paciente, especialmente identificar a los que presentan daño del parénquima renal¹⁸ que no siempre se relaciona al grado de reflujo, en los que podría ser de utilidad la QMP temporaria.

Infección urinaria alta recurrente, con estudios radiológicos normales, quimioprofilaxis por 6 meses con repetición de la cistouretrografía miccional si continúan las infecciones.

Infección urinaria baja recurrente, con estudios radiológicos normales, quimioprofilaxis y medidas complementarias, como modificar hábitos miccionales, constipación, parasitosis, higiene local y tratar de descartar hipercalcemia.

No se utilizan monodosis.

En niños con reflujo vesicoureteral u otras uropatías que requieran quimioprofilaxis, se utiliza:

- Cefalexina 30 mg/kg día.
- Cefadroxilo 20 mg/kg/día.
- Trimetoprima-sulfametoxazol 2 y 10 mg/kg/día, respectivamente.
- Nitrofurantoína 2 mg/kg/día.

En menores de 2 meses, se utiliza la cefalexina o el cefadroxilo.

Se recomienda, para la quimioprofilaxis, una sola dosis, de preferencia nocturna.

Cuando se utiliza TMP-SMZ por tiempos prolongados, el paciente debe controlarse con hemogramas periódicos por su interferencia en el metabolismo de los folatos y su acción sobre la médula ósea. Asimismo, el uso prolongado de esta droga puede provocar hiperkalemia, por lo que se recomienda su control, especialmente en niños con deterioro de la función renal.

Los trabajos proponiendo alternativas tales como el uso de TMP-SMZ en días alternos, no han sido concluyentes y deben tener confirmación con estudios con mayor número de pacientes.

Se deben efectuar recomendaciones sobre hábitos miccionales evitando la retención de orina con micciones frecuentes, corregir la constipación, tratar las infecciones vulvares y vaginales y las parasitosis, en especial oxiuriasis.

La bacteriuria asintomática exige control estricto

y no requiere tratamiento, aunque se deben efectuar un exhaustivo interrogatorio y exámenes complementarios para asegurarnos del carácter "asintomático" de las bacteriurias. Se exceptúan los niños con bacteriuria asintomática asociada a inmunodeficiencias.

Con variantes que marquen la evolución, el urocultivo debe ser mensual el primer semestre, bimensual el segundo y semestral los años posteriores en que se utilice la quimioprofilaxis.

INFECCION URINARIA EN ADOLESCENTES

En niñas pot-menarca que no han tenido relaciones sexuales, la etiología se reparte entre *E. coli* en más de una 80 %, *Staphylococcus saprofiticus* y otras enterobacterias.

El tratamiento consiste en cefalosporinas de 1ª generación, aminopencilinas más sulbactam o nitrofurantoina. En caso de infecciones altas, se recomienda cefixima o gentamina.

El estudio bacteriológico es trascendente, ya que no es infrecuente el hallazgo de bacilos como la *Gardnerella vaginalis*, producto de actos masturbatorios.

Cuando comienzan las relaciones sexuales debemos considerar la *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalum*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.*

Es difícil el manejo de estos pacientes, en especial los muy jóvenes, por el temor del interrogatorio delante de los padres. Ante este problema, debe medicarse empíricamente y solicitar los cultivos correspondientes, tratando al adolescente con aminopencilinas más sulbactam, nitrofurantoina o cefalosporina, cualquiera de ellos asociado a azitromicina en dosis única de 1 gramo. En caso necesario, se puede utilizar levofloxacina 500 mg una dosis diaria por 3 días.

Control evolutivo

En pacientes sin uropatías:

Urocultivo al finalizar el tratamiento antimicrobiano, siguiendo con uno mensual los 3 primeros meses y bimensual durante 1 año. Alerta a los padres para controles posteriores ante cuadros sin etiología definida.

En niños con quimioprofilaxis, control mensual intratratamiento hasta la corrección de la uropatía.

Estudios reciente, entre 16 y 20 años después de la primera infección urinaria, no muestran mayor incidencia de alteraciones de la función renal ni de hipertensión arterial.

Cistitis

Infección urinaria baja con síntomas típicos de disuria, polaquiuria, dolor abdominal generalmente sin fiebre.

El grupo etario más afectado son las niñas y son muy frecuentes los casos con cuadros recidivantes.

Los agentes etiológicos más frecuentes son las bacterias coliformes *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. La tuberculosis vesical es una complicación de la tuberculosis renal.

Candida albicans y con mucho menos frecuencia criptococos producen cistitis, especialmente en inmunodeprimidos y los sometidos a antibioticoterapia prolongada.

Mycoplasma y *Chlamydia* debes ser pesquisados teniendo en cuenta que deben solicitarse especialmente, ya que no se detectan por medios comunes de cultivo.

Un problema son las cistitis a repetición de las niñas y otra cosa muy distinta son las numerosas causas de cistitis complicadas.

La cistitis aguda de las niñas es una enfermedad muy frecuente y que se limita a síntomas clásicos como disuria, polaquiuria, sin fiebre ni malestar del estado general.

Los gérmenes son los ya mencionados y el tratamiento se remite a 4 a 7 días de antibioticoterapia, comenzando en forma empírica por cefalexina o cefadroxilo hasta tener el resultado del antibiograma. Se modificará o no el tratamiento de acuerdo a la respuesta clínica.

Los estudios de diagnóstico por imágenes son los ya mencionados, ecografía en todos los casos, cistouretrografía miccional en las infecciones a repetición o cuando la ecografía haga sospechar anomalías vesicales, estudios de urodinamia sólo reservados para los niños con vejiga neurógena, mielomeningoceles o alteraciones miccionales persistentes. La tomografía y resonancia magnética completan el espectro de estudios para el diagnóstico.

Otra patología muy distinta es la que presenta alteraciones vesicales en enfermos inmunocomprometidos, transplantados, o aquellos con cistitis crónica.

Las principales variedades de cistitis complicadas son:

Se considera cistitis **hemorrágica** cuando la mucosa se encuentra hiperémica cubierta de un exudado hemorrágico.

La cistitis **hemorrágica**, que es causada en la mayoría de los casos por *E. coli* además del adenovirus 11

y 21 más frecuente en varones, autolimitada a 4 días.

Deben considerarse las cistitis agudas hemorrágicas en pacientes transplantados, especialmente los de médula ósea. Los niños sometidos a tratamientos inmunosupresores, particularmente en el caso de la ciclofosfamida, corren el riesgo de padecer de cistitis hemorrágica, a veces de inusitada gravedad, que requieren procedimientos quirúrgicos para su resolución.

Otra causa de cistitis hemorrágica es la infección por el polyoma virus BK. Es complicación de niños inmunosuprimidos y especialmente los transplantados. Es una seria complicación por su agresividad en el tejido vesical, ureteral y renal. Se reportan buenos resultados con un nuevo antiviral, cidofovir, debiendo evaluarse por su nefrotoxicidad.

Cuando se agrega el exudado purulento, estamos en presencia de una **cistitis supurada**. Si se agregan úlceras, se trata de un **cistitis ulcerosa**. Las formas crónicas están representadas por la **cistitis folicular** y la más temida, la **cistitis eosinofílica**, que se manifiesta por una infiltración de eosinófilos en la submucosa. La cistitis eosinofílica es rara, de etiología desconocida, siendo sus síntomas la hematuria, dilatación ureteral y defectos de relleno en la radiografía de vejiga, causado por la masa que histológicamente corresponde a infiltrados de eosinófilos. Muy recientes publicaciones reportan buenos resultados con el tratamiento con un antagonista del receptor del leukotrine (*montelukast sodium*).

Cistitis **intersticial** (úlceras de Hunner): forma persistente de cistitis crónica que se asocia a inflamación y fibrosis de todas las capas de la vejiga

Es muy dolorosa, con disuria polaquiuria, hematuria. Se atribuye un origen inmunitario, se asocia a LES y otros procesos autoinmunes.

Malacoplaquia

Peculiar reacción inflamatoria en la que la vejiga aparece con placas elevadas, blandas, amarillas, de 3 a 4 cm. Histológicamente hay infiltración por grandes macrófagos esponjosos y células gigantes multinucleadas entremezcladas con linfocitos. Está relacionada con las infecciones bacterianas crónicas, especialmente a *E. coli* y *Proteus*.

Uretritis

La uretritis inespecífica (no gonorreica) es frecuente en adultos jóvenes, pero rara en niños.

La manifestación clínica es la disuria y en muchos casos, la hematuria.

En las pocas series publicadas, no se encuentra el germen causal, existiendo la eventualidad de documentar estricturas uretrales en aquellos casos recidivantes.

La infección por *Chlamydia trachomatis* o *Mycoplasma* es muy rara en niños.

Ante la presencia de una uretritis debe descartar el síndrome de Reiter, que asocia la uretritis con la conjuntivitis y artritis. A pesar de tratarse de una enfermedad en que se reconoce origen inmunológico, se rescatan gérmenes en los cultivos en la gran mayoría de los niños, con gran predominio de la *Chlamydia trachomatis*. La elevación de IL 4, el aumento de la actividad de los componentes del complemento C2-C5 confirmarían el diagnóstico de síndrome de Reiter

Muy recientemente surge una nueva entidad que se caracteriza por uretritis hemorrágica idiopática y recidivante con hematuria en todos los casos. Se postuló que se trata de disfunciones vesicales funcionales, y que se asocian al reflujo vesicoureteral, infecciones urinarias, hipercalciuria. Se reconoce como DES (*disfunctional elimination syndrome*). Debe reconocerse esta entidad, ya que solo tratamientos destinados a regular la funcionalidad vesical alivian al niño.

Balanopostitis

La inflamación del pene, el glande y la piel es muy frecuente en los lactantes y está relacionada con la irritación por los pañales mojados contaminados o por la higiene deficiente.

La piel se torna eritematosa, se inflama y es fácil presa de los gérmenes circundantes. Si se agrega la fimosis, se puede producir retención urinaria. Pueden producirse inflamaciones del meato que agravan el cuadro y esto toma mayor trascendencia y gravedad en niños con estenosis congénitas o aquellas producidas por la circuncisión.

La disuria es la regla y cuando la fimosis o la inflamación meatal son importantes, el chorro de orina es fino y débil. En casos avanzados, la adenopatía regional es la regla, acompañada por una celulitis de la piel que cubre el pene. La infección acompaña a estos procesos, generalmente por gérmenes Gram positivos, debiéndose detectar otros focos cercanos como forúnculos o impetigos.

Frecuentemente estos casos ceden con el tratamiento local y manteniendo la piel lo más seca posible. Se agregará antibioticoterapia en los casos infectados, previa toma de muestra para cultivo y sensibilidad antibiótica correspondiente. Si la fimosis o la estenosis

meatal están presentes, la corrección quirúrgica evitará la recurrencias.

Un germen que frecuentemente complica la balanopostitis es *Candida albicans*, sugerida por la presencia de hifas en el Gram y el fracaso terapéutico previo.

La llamada balanitis xerótica es muy rara en niños y su presencia se sugiere por una zona indurada blanquecina apergamada en el glande; puede tomar la uretra y el meatus uretral. Su causa es desconocida, indicándose meatotomía o circuncisión y biopsia.

El condiloma acuminado puede desarrollarse en el meato urinario como así también debajo del prepucio.

En el cuadro clínico dominan la disuria y la poliuria y los cuadros se acompañan de hematuria macroscópica, no habitual en este tipo de infecciones urinarias bajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medical Research Council. Bacteriuria Committee. Recommended terminology of urinary tract infection. *British Medical Journal* 1979; 2:717-719.
2. Kunin CM. A ten-year study of bacteriuria in school girls. *J Infect Dis* 1970; 122:382-393.
3. The Prepuce. Urinary Tract Infections, and the Consequences Wiswell. *Pediatrics* 2000; 105: 860-862.
4. Grimoldi I. Infección Urinaria. En: Nefrología Pediátrica Comité de Nefrología, SAP 2003; 25:358-374.
5. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 322:107-31.
6. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 2007; 196(3):475-84.
7. Johnson JR. Microbial Virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17:261-278.
8. Ragnarsdóttir B, Fischer H, Godaly G, Grönberg-Hernandez J, Gustafsson M, Svanborg C. TLR-and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 2008; 2:12-20.
9. Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin -8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:905-912.
10. Coulthard MC. Vesicoureteral reflux is not a benign condition. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:227-232.
11. Comité Nacional de Nefrología. Sociedad Argentina de Pediatría. Enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante. Estudio multicéntrico: 1996-2003. *Arch Argent Pediat* 106(6):552-559.
12. Gordon I. FRCC, FRCP. Infección urinaria en niños. Diagnóstico por imágenes: cómo y cuándo. *Arch Latinoamer de Nefrol Pediatr* 2007; 3:102-111.
13. Casellas JM. Modificaciones en el criterio de utilidad de antibacterianos en infecciones urinarias pediátricas. *Arch Latin Nefrol Pediatr* 2007; 7(1):15-20.
14. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117:626-632.
15. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, et al. North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121:e1489-e1494.
16. Cochrane Database Syst Rev. Up date 2006;CD 001534.
17. Montini G, Rigon L, Zuchetta P, Fregonese F, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122:1064-1071.
18. Keren R, Carpenter MA, Hoberman A, Shaikh N, et al. Rationale and design issues of the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Study. *Pediatrics* 2008; 122(Suppl 5):S240-S250.
19. Brandström P, Neveus T, Sixt R, Stockland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in children. IV Renal Damage. *J Urol* 2010; 181(1):286-91. A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

Dres. Víctor M. García Nieto^a, María Isabel Luis Yanes^a y Silvia González Cerrato^a

La hipercalciuria idiopática (HI) es la anomalía metabólica más frecuente presente en pacientes, tanto niños como adultos, con litiasis de repetición. En el momento actual, existen algunos aspectos de su fisiopatología que no se conocen adecuadamente ni la causa final que la origina. Asimismo, es controvertido su diagnóstico, especialmente en la edad pediátrica, así como las circunstancias en las que hay que optar por el tratamiento farmacológico y, en cuales, por el dietético.

1. Donde se narran los primeros hallazgos bioquímicos y densitométricos en pacientes con HI

En 1940, Flocks describió que algunos pacientes con litiasis renal mostraban una eliminación urinaria incrementada de calcio y fosfato.¹ Pronto se pudo deslindar la HI de otras entidades, básicamente tubulopatías, que cursan con hipercalciuria, tales como la acidosis tubular renal² o el síndrome de de Toni-Debré-Fanconi.³ Incluso, en los años 60 se describieron pacientes pediátricos afectos de un cuadro consistente en hipercalciuria, nanismo y otras anomalías funcionales renales que fue denominado "hipercalciuria tipo Royer".⁴ Desde hace años no se ha descrito ningún caso nuevo, lo que hace pensar que aquellos pacientes eran portadores de otras tubulopatías descritas años más tarde.

Los primeros estudios sobre la fisiopatología de la HI de los que tenemos conocimiento, fueron divulgados en 1965 por Edwards y Hodgkinson.⁵ Estos autores sometieron a sus pacientes a una dieta pobre en calcio y les administraron un quelante de la absorción del calcio

(EDTA). Una vez abolido el componente intestinal, la calciuria se redujo, pero al observar que no se anulaba, esos autores concluyeron que el origen de la hipercalciuria era exclusivamente renal.

A la luz de lo conocimientos actuales, es razonable pensar que esa pérdida prolongada de calcio urinario de origen renal debería reducir el calcio iónico e incrementar los niveles de PTH.

Pues bien, cuando se pudo determinar la PTH, Pak et al., en 1974, observaron que sus niveles eran normales, por lo que se descartaba que la HI fuera de origen renal.⁶ Incluso, los pocos pacientes con litiasis e HI que tenían hiperparatiroidismo, debían ser aquellos a los que se les habían suprimido los lácteos de la dieta con la falsa idea de reducir los episodios de litiasis.⁷ En el citado artículo de Pak et al.⁶, se difundió un *test*, muy usado en su momento, que intentaba deslindar a los pacientes con HI en tres subtipos según el mecanismo fisiopatológico subyacente, el absorbivo, el renal, o bien, el resortivo u óseo. Como veremos en su momento, el mecanismo fisiopatológico de la HI es mucho más complejo. Además, más tarde se describió que, en distintos momentos de la vida, el comportamiento ante el *test* era diferente.⁸ En la actualidad, ese *test* es obsoleto.

Pero, sigamos con nuestra historia. El descubrimiento de que algunos pacientes tenían niveles elevados de PTH, impulsó a Alhava et al. a solicitar densitometrías en la porción distal del radio a 75 pacientes con urolitiasis.⁹ Dentro del mejor ejemplo de serendipia, encontraron que los pacientes tenían valores significativamente inferiores de densidad mineral ósea con respecto a los controles, pero la causa no era el hiperparatiroidismo secundario. Trabajos posteriores confirmaron sus hallazgos.^{10,11}

A principios de los años '80, se introdujo lentamente un nuevo concepto, hoy en día evidente. Nos referimos a la capacidad de poder diagnosticar, en la infancia, a

a. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

aquellos sujetos que padecerían cólicos nefríticos años después, especialmente, en la edad adulta.

Así, en 1981, tres grupos pediátricos diferentes publicaron que la hematuria macro o microscópica podía denotar una predisposición genética a ser portadores de HI y, por tanto, a padecer de cálculos renales en la edad adulta.¹²⁻¹⁴ El autor del tercero de estos trabajos, Moore, gran observador, reveló que los niños afectos de HI podían debutar, aparte de los cálculos, con otros síntomas o signos como disuria, leucocituria estéril, enuresis, polaquiuria, urgencia miccional e, incluso, proteinuria discreta.¹⁴ Unos años después, se publicaría la asociación entre infección urinaria y HI.¹⁵ Esta situación de predisposición genética para formar cálculos renales diagnosticada en la infancia se llama prelitiasis, aunque el término no ha tenido mucha fortuna.

A mediados de los años 80, cuando se estuvo en condiciones de determinar los niveles de calcitriol [1,25-(OH)₂D₃], se comprobó que algunos pacientes mostraban sus niveles elevados, con lo que hubo un retorno a la teoría intestinal de la HI.^{16,17} Pero, ahí no queda la cosa. Era conocido que la hiper calciuria observada en el síndrome de Bartter se reducía al inhibir la hiperproducción de prostaglandina E₂ (PGE₂) tras instaurar tratamiento con indometacina.¹⁸

Pues bien, Buck et al. trataron a 43 pacientes con HI con el mismo inhibidor de las prostaglandinas durante 2-4 semanas y comprobaron la normalización de la calciuria, lo que podía indicar una implicación en su origen.¹⁹ Poco después, se sugirió que la osteopenia observada en los pacientes con HI podía ser secundaria a un efecto resortivo prostaglandin-dependiente.²⁰ El grupo de Rodríguez-Iturbe demostró que los niveles de urinarios de PGE₂ estaban incrementados en pacientes con HI y, lo que es más notorio, esos autores sugirieron que se trataba de un fenómeno primario en su etiología.²¹

Para complicar aún más la cuestión, algún grupo resaltó que la pérdida urinaria de fosfato podía ser la causa de la hiper calciuria observada en la HI.²² En efecto, en los casos en los que la hiperfosfatemia es importante, se puede producir hipofosfatemia, lo que incrementa la producción (otra vez) de calcitriol que, a su vez, aumenta la absorción intestinal de calcio y, por ende, aparece la hiper calciuria. Este mecanismo es falso, puesto que la pérdida de fosfato observada en la HI es poco intensa, no tanto como para reducir la fosfatemia. Ese es, por cierto, el mecanismo que explica la hiper calciuria en el déficit de fosfato²³ o en la tubulopatía denominada "hipofosfatemia hereditaria con hiper calciuria".²⁴ Todo

ello, dio lugar a que Martínez-Maldonado declarara que se estaba cambiando continuamente la fisiopatología de la HI.²⁵

Aún queda por recordar otro posible importante componente etiológico, el dietético. A pesar de que desde el último tercio del siglo XIX²⁶ se sabía que la urolitiasis tiene bases genéticas,²⁷ en los años 80 y principios de los 90, se defendió que los excesos en la dieta eran la causa de la HI.

En 1982, dos grupos independientes notificaron que el exceso de sodio de la dieta podía ser la causa de la HI.^{28,29} La diuresis osmótica producida por el incremento de sodio filtrado, impediría parcialmente la reabsorción tubular renal de calcio. Además, Breslau et al. sugirieron que la hiper calciuria inducida por el exceso de sodio dietético se acompañaba de un incremento de la síntesis de calcitriol.²⁸

A finales de los 80, cambiaron las tornas y se publicó que la HI debía ser secundaria a un incremento de la ingesta de proteínas en la dieta.³⁰ Además, ese exceso dietético podía explicar la reducción de la densidad mineral ósea.³¹ Era la vuelta a la hipótesis ósea de la HI. En efecto, con el exceso de proteínas de origen animal se produce una sobrecarga ácida que precisa tamponarse en el hueso, además de los otros tampones corporales. Así, Bataille et al. observaron en sus pacientes, una correlación directa entre la calciuria y la eliminación urinaria de hidroxiprolina.³¹ Ambas teorías dietéticas de la HI se enfrentaban verdaderamente con algunas observaciones realizadas en los años '90 por dos grupos de nefrólogos pediátricos. Nos referimos a que los niños diagnosticados de HI, que no habían tenido tiempo de cometer excesos en la dieta, ya mostraban una pérdida de masa ósea al diagnóstico.^{32,33}

Desde principios de los años 70, se conocía la existencia de un factor distinto de la PTH denominado **factor activador de los osteoclastos**, que tenía un efecto resortivo.³⁴ Lo más llamativo es que este factor era producido por algunos de los leucocitos sanguíneos.³⁵ Uno de los hitos más importantes en el desarrollo de una de las dos teorías fisiopatológicas de la HI vigentes en la actualidad, fue establecido por el trabajo de Pacifici et al. Estos autores demostraron que los monocitos sanguíneos aislados de pacientes con HI producían una cantidad incrementada de citocinas, tales como la interleucina-1 α (IL-1), el factor estimulante de colonias de los granulocitos-macrófagos y el factor de necrosis tumoral- α (TNF).³⁶ Un incremento de la actividad de estas citocinas, el **factor activador de los osteoclastos**

de los años '70, tendría la capacidad de reducir la densidad mineral ósea de los pacientes con HI. El hallazgo del grupo de Pacifici fue confirmado posteriormente.^{37,38}

2. Donde se narra como se integraron, por primera vez, todos los hallazgos descritos previamente en pacientes con HI y donde añadimos algunas consideraciones

Weissinger, en 1996, postuló una teoría fisiopatológica que aunaba los diferentes hallazgos anteriormente publicados en la HI³⁹ (Figura 1). La IL-1 y las otras citocinas estimularían la resorción ósea^{35,36} y secundariamente la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂)⁴⁰ que, a su vez, incrementaría la de calcitriol.⁴¹ Es conocido que el calcitriol tiene un efecto paradójico sobre el hueso, de tal modo que, en cantidades elevadas, estimula, también, su resorción.^{42,43} La hipercalcemia se ocasionaría, por tanto, por un incremento de resorción ósea y por un aumento de la reabsorción intestinal de calcio debido al efecto del calcitriol. Junto a ello, una dieta rica en sal o en proteínas de origen animal acrecentaría, aún más, la calciuria.

Nosotros hemos descrito la existencia de pérdida salina distal en algunos pacientes adultos con HI.⁴⁴ Se sabe que los mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF reducen el transporte epitelial de sodio gracias a que inducen un incremento de la síntesis de PGE₂⁴⁵ y a que reducen la expresión y la función del canal epitelial de sodio (ENAC) y/o de la Na/K ATPasa de la membrana basolateral⁴⁶ (Figura 1).

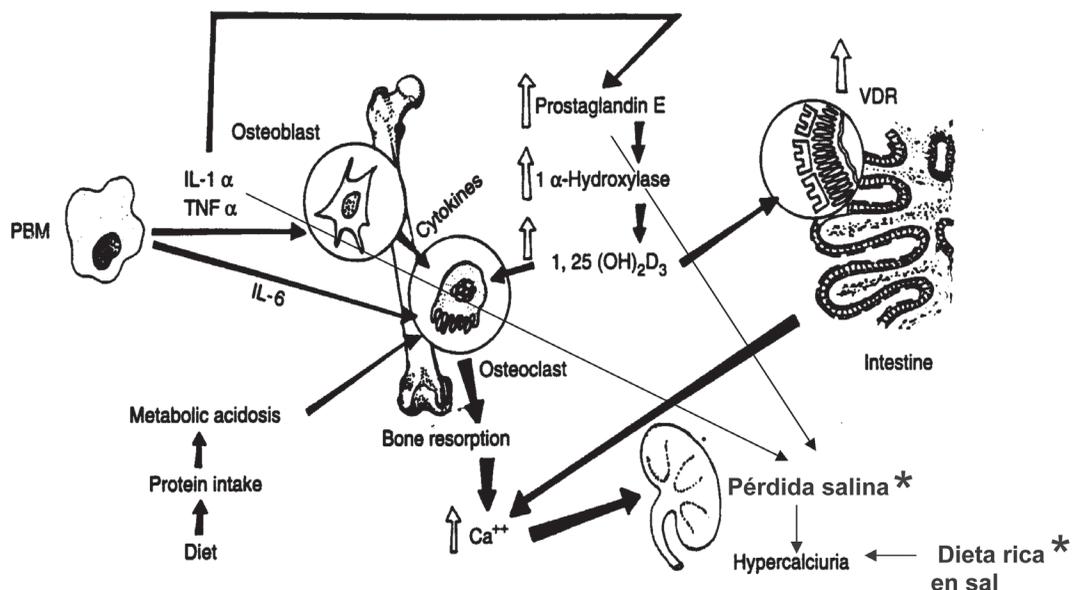
Esta pérdida renal de sodio, incrementaría, asimismo, la calciuria por lo que, en algunos pacientes con HI, la calciuria podría, al menos en teoría, tener un triple origen, óseo, intestinal y renal.

A pesar de este completo mecanismo, falta lo más importante. No se conoce la razón o la causa por la que los monocitos serían estimulados para incrementar la producción de citocinas.

Otra cuestión es factible de preguntar. Si el incremento de resorción ósea es constante ¿por qué no todos los pacientes tienen osteopenia? Nosotros creemos que la respuesta está en relación a si existe o no una respuesta osteoblástica compensatoria.

Este tema lo estudiamos determinando en un grupo de niños con HI dos marcadores de resorción, la desoxipiridinolina (DPir) y la fracción telopeptídica

Figura 1. Esquema fisiopatológico de la HI publicado por Weissinger.³⁹
Se han añadido algunas contribuciones que pueden explicar un componente añadido, el renal, en la pérdida urinaria de calcio (*).



C-terminal del colágeno (CrossLaps o CTx), ambos en orina.⁴⁷ Los niños con HI, con o sin osteopenia, mostraron valores significativamente más elevados del cociente CrossLaps/Cr que los controles. El cociente DPir/Cr también fue significativamente más elevado en los niños con HI. En ambos casos, ese incremento era expresión del aumento de la actividad resorptiva ósea. En cambio, los niveles de osteocalcina fueron más elevados, en relación con los controles, sólo en aquellos pacientes que tenían una densidad mineral ósea normal ($38,4 \pm 21,3$ vs. $24,8 \pm 11,9$ ng/ml, $p = 0,01$).

En resumen, la determinación de los marcadores de remodelado óseo sugería que un incremento de la actividad osteoclástica parece estar presente en los niños con HI, aunque los portadores de una densidad mineral ósea normal serían, únicamente, aquellos que muestran una respuesta osteoblástica compensatoria adecuada.⁴⁷

3. Donde se narra la otra hipótesis de la hipercalcemia idiopática elaborada a partir de lo que se ha aprendido en los modelos de ratas hipercalcémicas

En 1979, se describieron ratas con hipercalcemia espontánea⁴⁸ (*genetic hypercalcemic stone-forming*, GHS). Con el paso del tiempo se comprobó un sucesivo incremento de la calciuria en su descendencia.⁴⁹ En busca del mecanismo de la hipercalcemia, Bushinsky y Favus observaron que las ratas de la cuarta generación tenían una marcada hipercalcemia gracias a un incremento de la absorción intestinal de calcio, si bien los niveles de calcitriol eran normales.⁴⁹ Cuando se sometió a las ratas a una dieta reducida en calcio, se comprobó un descenso de la calciuria, aunque sin normalizarse, lo que sugería que el incremento en la absorción intestinal de calcio era un mecanismo que explicaba, al menos en parte, la hipercalcemia observada en estos animales.⁵⁰

En 1993, se demostró que en éstos existía un incremento en el número de receptores de la vitamina D (VDR) en el intestino,⁵¹ lo que inducía un incremento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR que explicaba, por ende, el incremento en el transporte intestinal de calcio previamente descrito.

Además, Yao et al. comprobaron que, en estos animales, existía una hiperrespuesta del VDR a mínimas dosis de calcitriol, lo que implicaba que no fueran necesarios niveles muy elevados del mismo para amplificar su respuesta e incrementar sobremanera la calciuria.⁵²

Como hemos indicado más arriba, cuando las ratas eran sometidas a una dieta baja en calcio, se reducía la excreción urinaria de calcio, pero ésta aún era superior a la ingesta dietética, lo que sugería, además, otro componente patogénico. En efecto, Krieger et al. mostraron que ese incremento de la sensibilidad al calcitriol se expresaba en los huesos de esos animales induciendo una mayor resorción ósea,⁵³ lo que parecía demostrar que el hueso juega, asimismo, un papel en el desarrollo de la hipercalcemia. De este modo, Bushinsky et al. demostraron que el alendronato reduce, en esos animales, al ser sometidos a una dieta baja en calcio, la excreción urinaria de calcio a un nivel por debajo del correspondiente a la ingesta dietética.⁵⁴

Pero faltaba aún llegar otro hallazgo y es que en las ratas existe hipercalcemia, asimismo, un defecto en la reabsorción tubular renal de calcio.⁵⁵ Este hecho se ha atribuido a una activación del receptor sensible a calcio (CaR) que suprimiría la actividad del canal de potasio sensible a calcio (ROMK).⁵⁶ Este mismo mecanismo es el que se ha involucrado en la hipocalcemia hipercalcémica familiar, causada por mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica el receptor sensible a calcio. Esta entidad se acompaña, en ocasiones, de hipopotasemia (síndrome de Bartter tipo 5).^{57,58}

En resumen, las ratas hipercalcémicas tienen muchos datos en común con los pacientes con HI, a saber, niveles normales de calcemia, hiperabsorción intestinal de calcio, incremento de la resorción ósea y un defecto en la reabsorción tubular renal de calcio. Además, los niveles de calcitriol son normales en las ratas hipercalcémicas del mismo modo que en el 30 al 50% de los pacientes con HI.⁵⁶

La cosa no queda ahí, puesto que en 2004, Favus et al. demostraron que los monocitos periféricos de los pacientes con HI tienen un incremento de receptores de la vitamina D⁵⁹, es decir, lo mismo que se había descrito previamente en las ratas hipercalcémicas.⁵¹

Recientemente, el grupo de la Dra. Heilberg, ha estudiado muestras procedentes de biopsias óseas realizadas a 36 pacientes con HI.⁶⁰ Estos autores observaron, en relación con los controles, una alta expresión del ligando de unión al receptor activador del factor nuclear kappaB (NF- κ B) (RANKL), lo que sugiere que el incremento en la resorción ósea presente en los pacientes con HI sería mediado por este péptido.

La expresión de osteoprotegerina también estaba incrementada, aunque esos autores suponen que sería secundaria a la activación de RANKL. Sorprendente-

mente, la expresión de IL-1 y del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) era similar a la de los controles. Además, observaron una reducida expresión del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β) que podría contribuir al retraso en la mineralización observado en esos pacientes. En razón a esos resultados, dichos autores consideran que la alta expresión de citocinas descrita previamente en pacientes con HI³⁶⁻³⁹ puede no tener una relación causal en la génesis de la pérdida de masa ósea observada en esos pacientes, puesto que, como hemos indicado, no observaron una elevada expresión de IL-1 local en el hueso.⁶⁰

En 1997, Simonet et al. comunicaron el hallazgo de un nuevo miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral, la osteoprotegerina (OPG: *to protect bone*), también conocido como factor de inhibición de la osteoclastogénesis que es necesario para el control del remodelado óseo.⁶¹

En segundo lugar, se describió otro péptido producido por los osteoblastos conocido, inicialmente, como ODF (factor de diferenciación de los osteoclastos) o RANKL, un factor que se sabía que estimulaba a las células dendríticas.⁶² Estudios posteriores confirmaron que el balance entre los dos péptidos producidos por los osteoblastos, osteoprotegerina y RANKL, es fundamental en el proceso de resorción ósea.⁶³ La unión de RANKL a su receptor RANK induce la diferenciación, activación y prevención de la apoptosis de los osteoclastos, conduciendo a la resorción ósea y la pérdida de masa ósea.⁶⁴ En cambio, los efectos de RANKL pueden ser neutralizados por su receptor señuelo, la osteoprotegerina que al unirse, asimismo, a RANK produce un efecto de inhibición de la resorción ósea por parte de los osteoclastos.⁶⁵

Los niveles elevados de PTH aumentan la actividad de RANKL y disminuyen la expresión de OPG por parte de los osteoblastos, con lo que se produce un efecto catabólico sobre el hueso.⁶⁶ Asimismo, la asociación de RANKL con incremento de la resorción ósea, se ha identificado tanto en enfermedades renales como no renales.⁶⁷⁻⁶⁹

Pues bien, a partir de sus resultados, Heilberg et al.⁶⁰ consideran que lo primario en la fisiopatología de la HI sería el incremento ya descrito de los receptores de la vitamina D⁵⁹ que, al favorecer un aumento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR, además de incrementar la absorción intestinal de calcio, podría estimular la expresión ósea de RANKL. Este mecanismo se ha sugerido recientemente.⁷⁰ Ésta sería la causa de la pérdida de masa ósea observada en los pacientes con HI.

La hipercalcemia, por tanto, al igual que lo descrito en la hipótesis formulada por Weissinger,³⁹ tendría, al menos, un doble origen, intestinal y óseo.

4. Donde se narra la relación de la hipercalcemia idiopática con la insularidad y/o la consanguinidad, nuestras observaciones al respecto y donde se esbozan unas conclusiones

En la década de los '90 empezamos a observar, en los niños estudiados en las consultas externas de nefrología pediátrica del Hospital Nuestra Señora de Candelaria, una alta tasa de pacientes con hipouricemia e hipercalcemia. Puesto que esta asociación es muy infrecuente, nos extrañó esa alta incidencia en nuestro medio. Posteriormente, comprobamos que las familias de algunos de esos niños eran originarios de Valle Gran Rey, en la isla de La Gomera, la más pequeña de las islas Canarias y la más accidentada desde el punto de vista orográfico.

Para explicar mejor la cuestión, hace algo más de diez años nos dirigimos a esa población en la que estudiamos a 82 niños. Los resultados fueron inesperados. La tasa de hipouricemia fue muy baja (unos o dos niños, únicamente) pero la de hipercalcemia era elevadísima (28,4%), una de las más altas del mundo. Estos hallazgos nos motivaron a ampliar el estudio en otras poblaciones de la isla. Con tal motivo, estudiamos la eliminación urinaria de calcio de 549 niños escolares de la isla y de 100 niños integrados en el grupo control procedentes de un colegio de Santa Cruz de Tenerife. Las orinas se recogieron en la hora del recreo. El percentil 95 del cociente calcio/creatinina fue de 0,2 mg/mg en el grupo control, cifra que se tomó para calcular la prevalencia de hipercalcemia de este grupo (3,8%) y del grupo de estudio (16,0%). Se analizó la prevalencia por zonas de la isla y se comprobó que era más alta en aquellas más aisladas tradicionalmente (28,4%) y, por tanto, con historia de mayor endogamia, que en las mejor comunicadas (10,6%). Se observó que el riesgo de padecer hipercalcemia entre los niños que tenían los cuatro abuelos originarios de la isla era 2,85 veces superior al de aquéllos que no tenían ningún abuelo procedente de la misma. Cuando se estudiaron grupos de hermanos se comprobó la presencia de hipercalcemia en el 50% de los mismos.⁷¹

En la isla de La Gomera se ha comprobado, hasta principios de este siglo, un índice endogámico (matrimonios entre primos) que se estima próximo al 30%. La primera opción para explicar nuestros resultados es

que algunas de las primeras familias que habitaron la isla de La Gomera fueran portadoras de alguna anomalía genética involucrada en el origen de la enfermedad. El aislamiento favorecido por las condiciones orográficas y la alta tasa de consanguinidad explicarían el perpetuamiento de dichas anomalías genéticas.

En este sentido, la mayor prevalencia encontrada de hipercalcemia en las poblaciones del suroeste (Valle Gran Rey) y centro (Chipude-La Dama), se explicaría por el mayor aislamiento, con respecto a Vallehermoso y Hermigua, más cercanas geográficamente a San Sebastián, el puerto natural de la isla y punto a partir del cual podían establecerse relaciones comerciales y personales con el resto de las Islas Canarias y del mundo.

La segunda opción fisiopatológica que explicara nuestros hallazgos fue publicada en 2006.⁷² En el pasado y durante siglos, en los que existían unas condiciones sanitarias y económicas muy deficitarias, sólo llegaban a la edad adulta las personas que mejor se defendían de todas las infecciones de las que estamos más protegidos en la actualidad, gracias a los antibióticos y a las vacunas. Cada familia podía tener diez hijos, por ejemplo, y sólo sobrevivían uno o dos de ellos, a los que podríamos definir como los “fuertes” inmunológicos. Nuestra hipótesis es que los niños de La Gomera con hipercalcemia serían, probablemente, descendientes de esas personas “fuertes” desde el punto de vista inmunológico. Por consiguiente, la insularidad y la consanguinidad asociada no serían la causa sino la forma de perpetuar esas condiciones inmunológicas de los sujetos que sobrevivían. Se ha descrito una alta incidencia de urolitiasis y/o hipercalcemia en poblaciones insulares como las islas Fidji,⁷³⁻⁷⁵ Puerto Rico⁷⁶ o Islandia.⁷⁷ Rudan et al. investigaron la susceptibilidad a padecer nefrolitiasis en algunos pueblos de tres islas croatas. Se estimó el coeficiente medio de endogamia (F) de cada población. La prevalencia estandarizada para padecer cálculos renales era del 1,5% en el grupo de pueblos con un coeficiente F bajo, de 2,3% en el grupo con un coeficiente F moderado y de 5,4% en el grupo con un coeficiente F elevado ($p < 0,001$).⁷⁸ No obstante, esa condición de “fortaleza” inmunológica no sería aplicable a todo tipo de infecciones, puesto que la frecuencia de infección urinaria es mucho más elevada en niños con hipercalcemia idiopática (13-48,9%)⁷⁹ que en la población control (1-2% en varones y 3-5% en niñas).⁸⁰

¿Esa “fortaleza” inmunológica está relacionada de alguna forma con el estímulo que reciben los monocitos para producir citocinas? ¿La consanguinidad, más notoria

en poblaciones insulares, puede favorecer el incremento de receptores de la vitamina D en generaciones consecutivas, como se ha descrito en las ratas hipercalcémicas?⁴⁹

En resumen, en nuestra opinión, la HI es una anomalía metabólica de origen genético que predispone a la formación de cálculos renales, a la aparición de infecciones urinarias y al desarrollo de osteoporosis. No obstante, existen personas que transmiten la condición a su descendencia pero que son asintomáticas, no forman cálculos ni tienen reducción de la densidad mineral ósea. Esta es razón por la que creemos que el uso de tratamiento farmacológico debe ser seleccionado.

Falta por saber si existen dos tipos de HI, una de base inmune y otra secundaria a un exceso de VDR o si, en realidad, se trata de una única entidad en la que ambos mecanismos están interrelacionados.

REFERENCIAS

1. Flocks RH. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *J Urol* 1940;44:183.
2. Butler AM, Wilson JL, Farber S. Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. *J Pediatr* 1936;8:489-499.
3. De Toni G. Remarks on the relations between renal rickets (renal dwarfism) and renal diabetes. *Acta Paediatr* 1933; 16:479-484.
4. Royer P, Mathieu H, Gerbeaux S, Fréderich A, Rodríguez-Soriano J, Dartois AM, Cuisinier P. L'hypercalcémie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1962;38:767-783.
5. Edwards NA, Hodgkinson A. Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalcemia. *Clin Sci* 1965;29:143-157.
6. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalcemias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974;54:387-400.
7. Olmer M, Berland Y, Argemi B. Absence of secondary hyperparathyroidism in most patients with renal hypercalcemia. *Kidney Int Suppl* 1983;16:S175-179.
8. Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalcemia: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996;97:216-219.
9. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10:154-6.
10. Malluche HH, Tschöpe W, Ritz E, Meyer-Sabellek W, Massry SG. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:654-658.
11. Messa P, Mioni G, Montanaro D, Adorati M, Antonucci F, Favazza A, Messa M, Enzmann G, Paganin L, Nardini R. About a primitive osseous origin of the so-called 'renal hypercalcemia'. *Contrib Nephrol* 1987;58:106-110.
12. Roy S 3rd, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalcemia. *J Pediatr* 1981;99:712-715.
13. Kalia A, Travis LB, Brouhard BH. The association of idiopathic hypercalcemia and asymptomatic gross hematuria in children. *J*

- Pediatr 1981;99:716-719.
14. Moore ES. Hypercalciuria in children. *Contrib Nephrol* 1981; 27:20-32.
 15. Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, De Lecea AM, Luque A, López Gómez JM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:271-278.
 16. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE. Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1984;311:73-80.
 17. Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE, Ellison AF, Gertner JM. Elevated production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:490-495.
 18. Verberckmoes R, van Damme B B, Clement J, Amery A, Michielsen P. Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedullary cells: successful treatment with indomethacin. *Kidney Int* 1976;9:302-307.
 19. Buck AC, Lote CJ, Sampson WF. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol* 1983;129:421-426.
 20. Filippini P, Mannarelli C, Pacifici R, Grossi E, Moretti I, Tini S, Carloni C, Blass A, Morucci P, Hruska KA, et al. Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tissue Int* 1988;43:61-66.
 21. Henriquez-La Roche C, Rodríguez-Iturbe B, Parra G. Increased urinary excretion of prostaglandin E₂ in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon. *Clin Sci (Lond)* 1992;83:75-80.
 22. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Mallette LE, Oren DA, Gertner JM, Klinger AS, Ellison AF. A consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:161-169.
 23. Rowe J, Rowe D, Horak E, Spackman T, Saltzman R, Robinson S, Philipps A, Raye J. Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: evidence for inadequate dietary phosphorus. *J Pediatr* 1984;104:112-117.
 24. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, Gabizon D, Liberman UA. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985;312:611-617.
 25. Martínez-Maldonado M. Continuing challenges to the understanding of the definition and pathophysiology of hypercalciuria. *Nephron* 1979;24:209-211.
 26. Clubbe WH. Family disposition to urinary concretions. *Lancet* 1874;2:823.
 27. Pak CY, McGuire J, Peterson R, Britton F, Harrod MJ. Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. *J Urol* 1981; 126:717-719.
 28. Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CY. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:369-373.
 29. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22:292-296.
 30. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:140-146.
 31. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, Esper NE, Bergot C, Jans I, Lalau JD, Petit J, Henon G, Jeantet MAL, Bouillon R, Sebert JL. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991;39:1193-1205.
 32. Perrone HC, Marone MMS, Bianco AC, Toporovski J, Malvestiti LF, Schor N. Bone mineral density in hypercalciuric children: a 5 year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1995;9:C121.
 33. García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:578-583.
 34. Mundy GR, Luben RA, Raisz LG, Oppenheim JJ, Buell DN. Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines. *N Engl J Med* 1974;290:867-871.
 35. Raisz LG, Luben RA, Mundy GR, Dietrich JW, Horton JE, Trummel CL. Effect of osteoclast activating factor from human leukocytes on bone metabolism. *J Clin Invest* 1975; 56:408-413.
 36. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KW, Baylink DJ, Avioli LV, Hruska K. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71: 138-145.
 37. Ghazali A, Fuentes V, Desaint C, Bataille P, Westeel A, Brazier M, Prin L, Fournier A. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:32-38.
 38. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC, Futata E, Branco-Martins CT, Noronha IL, Wajchemberg BL, Jorgetti V. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 2002;57:183-191.
 39. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: the role of bone. *Kidney Int* 1996;49:1507-1518.
 40. Dayer JM, Stephenson ML, Schmidt E, Karge W, Krane SM. Purification of a factor from human blood monocyte-macrophages which stimulates the production of collagenase and prostaglandin E₂ by cells cultured from rheumatoid synovial tissues. *FEBS Lett* 1981;124:253.
 41. Wark JD, Taft JL, Michelangeli VP, Veroni MC, Larkins RG. Biphasic action of prostaglandin E₂ on conversion of 25-hydroxyvitamin D₃ to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in chick renal tubules. *Prostaglandins* 1984;27:453-463.
 42. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J Jr. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int* 1983;24:555-560.
 43. Roodman GD, Ibbotson KJ, MacDonald BR, Kuehl TJ, Mundy GR. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ causes formation of multinucleated cells with several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:8213-8217.
 44. García-Nieto V, Monge M, Navarro-González JF, Chahin J, del Castillo N, Rivero A. Differences in renal handling of sodium after hyposaline loading between children and adults with idiopathic hypercalciuria. En: Jungers P, Daudon M, eds. *Renal Stone Disease. Crystallization Process, Pathophysiology, Metabolic disorders and Prevention*. Paris: Elsevier, 1997:99-100.

45. Beasley D, Dinarello CA, Cannon JG. Interleukin-1 induces natriuresis in conscious rats: role of renal prostaglandins. *Kidney Int* 1988;33:1059-1065.
46. Kreydiyyeh SI, Al-Sadi R. Interleukin-1beta increases urine flow rate and inhibits protein expression of Na(+)/K(+)-ATPase in the rat jejunum and kidney. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22:1041-1048.
47. García Nieto V, Ruiz Rabaza A, Monge M, Vázquez C. Biochemical markers of bone activity in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2001;16:C15.
48. Favus MJ, Coe FL. Evidence for spontaneous hypercalciuria in the rat. *Miner Electrol Metab* 1979;2:150-154.
49. Bushinsky DA, Favus MJ. Mechanism of hypercalciuria in genetic hypercalciuric rats. Inherited defect in intestinal calcium transport. *J Clin Invest* 1988;82:1585-1591.
50. Kim M, Sessler NE, Tembe V, Favus MJ, Bushinsky DA. Response of genetic hypercalciuric rats to a low calcium diet. *Kidney Int* 1993;43:189-196.
51. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest* 1993;91:661-667.
52. Yao J, Kathalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Clin Invest* 1998;101:2223-2232.
53. Krieger NS, Stathopoulos VM, Bushinsky DA. Increased sensitivity to 1,25(OH)₂D₃ in bone from genetic hypercalciuric rats. *Am J Physiol* 1996;271:C130-C135.
54. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NS. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1999;55:234-243.
55. Tsuruoka S, Bushinsky DA, Schwartz GJ. Defective renal calcium reabsorption in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1997;51:1540-1547.
56. Yao JJ, Bai S, Karnauskas AJ, Bushinsky DA, Favus MJ. Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1300-1308.
57. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter syndrome. *Lancet* 2002;360:692-694.
58. Vezzoli G, Arcidiacono T, Paloschi V, Terranegra A, BIASION R, Weber G, Mora S, Syren ML, Coviello D, Cusi D, Bianchi G, Soldati L. Autosomal dominant hypocalcemia with mild type 5 Bartter syndrome. *J Nephrol* 2006;19:525-528.
59. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4937-4943.
60. Gomes SA, dos Reis LM, Noronha IL, Jorgetti V, Heilberg IP. RANKL is a mediator of bone resorption in idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1446-1452.
61. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-319.
62. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-179.
63. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15:2-12.
64. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050-5055.
65. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001;7:613-635.
66. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999;140:3552-3561.
67. Freundlich M, Alonzo E, Vellorin-Font E, Weisinger JR. Increased osteoblastic activity and expression of receptor activator of NF-kappaB ligand in nonuremic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2198-2204.
68. Roux S, Meignin V, Quillard J, Meduri G, Guiochon-Mantel A, Ferman JP, Milgrom E, Mariette X. RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANKL expression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;117:86-92.
69. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111:821-831.
70. Gonzalez EA. The role of cytokines in skeletal remodelling: Possible consequences for renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:945-950.
71. Melián JS, García Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología* 2000;20:510-526.
72. García-Nieto V, Claverie-Martín F. Urolithiasis, idiopathic hypercalciuria and insularity. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1331-1332.
73. Holmes G. Urinary calculi in Fiji Indians. The curry kidney. *Med J Aust* 1971;2:755-756.
74. Sorokin M. Hospital morbidity in the Fiji islands with special reference to the saccharine disease. *S Afr Med J* 1975; 49:1481-1485.
75. Editorial. Curry kidney. *Br Med J* 1976;2:69-70.
76. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994;46:893-899.
77. Edvardsson V, Elidottir H, Indridason OS, Pálsson R. High incidence of kidney stones in Icelandic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:940-944.
78. Rudan I, Padovan M, Rudan D, Campbell H, Biloglav Z, Janicjevic B, Smolej-Narancic N, Rudan P. Inbreeding and nephrolithiasis in Croatian island isolates. *Coll Antropol* 2002; 26:11-21.
79. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol* 1999;13:433-437.
80. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1987;1:647-656.



PEDIATRIC NEPHROLOGY SEMINAR 2011

March 10-13

(Preliminary)

THURSDAY MARCH 10, 2011

5:00-7:00 P.M. Registration

FRIDAY MARCH 11, 2011

7:00-8:00 A.M. Registration. Continental Breakfast.

8:00-8:10 A.M. Introduction. Welcome Remarks.

Gaston E. Zilleruelo, M.D. Program Director

Steven E. Lipshultz, M.D. Professor and Chairman
Department of Pediatrics

SESSION 1: PEDIATRIC NEPHROLOGY FOR THE PRACTITIONER

8:10-8:30 A.M. UTI and VUR: The On-going Controversies
Tej K. Mattoo M.D.

8:30-8:50 A.M. An Approach to the Child with Hematuria
Uri Alon M.D.

8:50-9:10 A.M. Hypokalemic Syndromes
Fernando Santos M.D.

9:10-9:40 A.M. Demystified ABPM: Indications and
Interpretation
Joseph Flynn M.D.

9:40-10:00 A.M. Renal Tubular Acidosis: A Simplified Approach
Uri S. Alon M.D.

10:00-10:20 A.M. Which is the Current Best Way to
Assess GFR?
Guido Filler M.D.

10:20-10:40 A.M. Hemolytic Uremic Syndrome: An Update
Ramon Exeni M.D.

10:40-11:00 A.M. Break. Visit Exhibits

SESSION 2: NUTRITION, MINERALS, HORMONES AND THE KIDNEY

11:00-11:20 A.M. The Use of Growth Hormone Treatment in
CKD

Fernando Santos M.D.

11:20-11:40 A.M. Implications of the Metabolic Syndrome on
CKD Progression

Carolyn Abitbol M.D.

11:40-12:00 P.M. Hyperoxaluria: An Update

Dawn Milliner M.D.

12:00-12:20 P.M. Vitamin D Analogs and Renoprotection

Yan C. Li, Ph.D.

12:20-12:40 P.M. New Roles of FGF-23 in Bone Metabolism

Michael Freundlich M.D.

12:40-13:00 P.M. Hypercalciuric Tubulopathies

Fernando Santos M.D.

13:00-13:30 P.M. Panel Discussion

13:30-14:30 P.M. Meet the Professor Lunch

SESSION 3: WORKSHOP ON PEDIATRIC RENAL-GU DISORDERS

15:00-17:00 P.M.

Newer Markers to Assess Prognosis in Obstructive
Uropathies

Robert Chevalier M.D.

In-Utero Vesico-Amniotic Shunting: The Miami
Experience

Ruben Quintero M.D.

Megaureters and More

Rafael Gosalbez M.D.

Urolithiasis: The Melamine Experience

Craig Langman M.D.

Obstructive Kidney Stones : When the Urologist is Needed
Andrew Labbie M.D.

17:00-17:30 P.M. **Special Presentation:** Transitioning From Pediatric to Adult Care In Renal Allograft Recipients
Richard Fine M.D.

17:30-19:30 P.M. **WELCOME RECEPTION**

SATURDAY MARCH 12, 2011

7:00-8:00 A.M. Registration. Continental Breakfast.

SESSION 4: NEPHROTIC SYNDROME

8:00-8:20 A.M. Pathogenesis of MCNS: New Developments
William Schnaper M.D. M.D.

8:20-8:40 A.M. Genetic Forms of Nephrotic Syndrome
William Smoyer M.D.

8:40-9:00 A.M. Podocytopathies: An Enzyme Deficiency?
Alessia Fornoni M.D., Ph.D./ Jochen Reiser
M.D., Ph.D.

9:00-9:20 A.M. Complications of Protracted Nephrotic Syndrome
Wacharee Seeherunvong M.D.

9:20-9:40 A.M. New Approaches to the Management of MCNS
Guido Filler M.D.

9:40-10:00 A.M. FSGS Trial Results/NEPTUNE Study Update
Frederick Kaskel M.D.

10:00-10:30 A.M. Panel Discussion

10:30-11:00 A.M. Break and Visit Exhibits

SESSION 5: CKD/DIALYSIS/TRANSPLANT

11:00-11:20 A.M. Blood Pressure Control in Dialysis:
Cardiovascular Outcomes
Mark Mitsnefes M.D.

11:20-11:40 A.M. FGF-23 and Cardiovascular Morbidity in CKD
Orlando Gutierrez M.D.

11:40-12:00 P.M. Adherence Studies in Adolescents with CKD
Marva Moxey-Mims M.D.

12:00-12:20 P.M. New Emergent Dialysis Techniques
David Askenazi M.D.

12:20-12:40 P.M. Racial Disparities and Outcome in Pediatric
Renal Transplants
Jayanthi Chandar M.D.

12:40-13:00 P.M. Non-Adherence in Pediatric Solid Organ
Transplant Recipients: Potential Novel Approach
Richard Fine M.D.

13:00-13:30 P.M. Panel Discussion

13:30-14:30 P.M. Meet the Professor Lunch

SESSION 6: WORKSHOP ON CRITICAL CARE NEPHROLOGY

15:00-17:00 P.M.

Pathogenesis of Sepsis Associated AKI
Hector Wong M.D.

Management of Sepsis Associated AKI
David Askenazi M.D.

Plasma Exchange: Indications and Prescription in Children
Guido Filler M.D.

AKI after Oncologic Therapy: Role of the Pediatric Nephrologist
Felipe Cavagnaro M.D.

Dialysis in the ELBW: How Small is Too Small?
Timothy Bunchman M.D.

17:00-17:30 P.M. **Special Presentation:** Dosing of Dialysis in
Children: Is Too Much or Too Little?
Craig Langman M.D.

SUNDAY MARCH 13, 2011

7:00-8:00 A.M. Registration. Continental Breakfast.

SESSION 7: FELLOWSHIP TRAINING AND RESEARCH INITIATIVES

8:00-8:20 A.M. How to Teach Professionalism in the
Curriculum

John Mahan M.D.

8:20-8:40 A.M. Ethical Aspects of Manuscript Writing
William Smoyer M.D.

8:40-9:00 A.M. Suggestions from an Editor on How to Get your
Manuscript Published
Richard Fine M.D.

9:00-9:20 A.M. Research Opportunities for Trainees/Young (and
Not So Young) Faculty
Marva Moxey-Mims M.D.

9:20-9:40 A.M. International Opportunities for Pediatric
Nephrology
Nelson Orta M.D.

9:40-10:00 A.M. Pre-Requisites for Fellowship Training:
Towards a National Fellowship Curriculum
John Mahan M.D.

10:00-10:30 A.M. Panel Discussion

10:30-11:00 A.M. Break and Visit Exhibits

SESSION 8: WORKSHOP ON
CLINICO-PATHOLOGIC CORRELATIONS

11:00 A.M.- 13:00 P.M. Interactive Case Discussions

Jayanthi Chandar M.D./Rafael Valenzuela M.D./
Monica Garcia M.D.

ADJOURN

GUEST FACULTY

- **Uri S. Alon**, M.D Professor of Pediatrics and Director of Research and Education, Section of Nephrology, Children's Mercy Hospital and Clinics, University of Missouri , Kansas City, MO.
- **David Askenazi**, M.D. Assistant Professor of Pediatrics. University of Alabama at Birmingham.
- **Timothy E. Bunchman**, M.D. Professor, Pediatric Nephrology and Transplantation. Helen DeVos Children's Hospital, Grand Rapids, MI.
- **Felipe Cavagnaro**, M.D. Director of Pediatric Nephrology. Clinica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.
- **Robert L. Chevalier**, M.D. Benjamin Armistead Shepherd Professor, Chair, Department of Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, VA.
- **Ramon Exeni**, M.D. Director of Pediatric Nephrology. Hospital Municipal del Nino, Buenos Aires, Argentina.
- **Guido Filler**, M.D., PhD. Professor of Pediatrics, Chair Department of Pediatrics. Children's Hospital, London Health Science Centre University of Western Ontario.
- **Richard N. Fine**, M.D. Professor of Pediatrics and Dean School of Medicine, State University of NY at Stonybrook.
- **Joseph T. Flynn**, M.D. MS. Professor of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, University of Washington/Children's Hospital, Seattle, WA.
- **Frederick J. Kaskel**, M.D., PhD. Professor of Pediatrics and Director of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Children's Hospital at Montefiore, NY.
- **Craig B. Langman**, M.D. The Isaac A. Abt. M.D. Professor of Pediatrics, Head, Kidney Diseases Children's Memorial Hospital, Feinberg School of Medicine, Northwestern University Head, Kidney Diseases, Chicago, Ill.
- **Yan C. Li**, Ph.D. Department of Medicine. Molecular Metabolism and Nutrition. University of Chicago, Chicago, Ill.
- **John D. Mahan**, M.D. Professor Department of Pediatrics. Program Director Pediatric Nephrology Fellowship Program. Vice Chair for Education, The Ohio State University COM.
- **Dawn S. Milliner**, M.D. Professor of Pediatrics and Medicine. Dept. of Pediatrics, Mayo Clinic, Rochester, MN.
- **Nelson Orta**, M.D. Secretario General ALANEPE, Jefe de Servicio de Nefrologia Pediatrica, Hospital de Niños-Insalud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

- **Tej K. Mattoo**, M.D. Children's Hospital of Michigan. Detroit, MI.
- **Mark Mitsnifes**, M.D. Pediatric Nephrology. Cincinnati Children's Hospital, OH.
- **Marva Moxey-Mims**, M.D. Director Pediatric Nephrology and Renal Centers Programs, NIH, NIDDK, DKUH, Bethesda, MD
- **Fernando Santos**, M.D., Ph. D. Professor and Chairman of Pediatrics, Hospital Universitario Central de Asturias, University of Oviedo, Spain.
- **William E. Smoyer**, M.D. Center for Clinical and Translational Research. The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH.
- **H. William Schnaper**, M.D. Professor of Pediatrics; Vice Chairman, Children's Memorial Medical Center, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL Secretary-Treasurer, ASPN.
- **Hector R. Wong**, M.D. Pediatric Critical Care, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH.

LOCAL FACULTY

- **Carolyn L. Abitbol**, M.D. Professor of Pediatrics, Medical Director, Pediatric Dialysis Unit, Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics.
- **Jayanthi Chandar**, M.D. Associate Professor of Clinical Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics.
- **Michael Freundlich**, M.D. Professor of Clinical Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology Department of Pediatrics. Consultant in Pediatric Nephrology, Pediatric Specialty Centers, Miami-Dade and Broward Counties, FL.
- **Monica Garcia**, M.D. Assistant Professor of Pathology, Department of Pathology.
- **Rafael Gosalbez**, M.D. Associate Professor of Urology, Department of Urology. Director Division of Pediatric Urology, Miami Children's Hospital.
- **Orlando Gutierrez**, M.D. Associate Professor of Internal Medicine. Division of Nephrology and Hypertension.
- **Andrew Labbie**, Pediatric Urology, University of Miami and Miami Children's Hospital.
- **Steven E. Lipshultz**, M.D. Professor of Pediatrics and Chairman, Department of Pediatrics.
- **Ruben Quintero**, M.D. Director, Division of Maternal-Fetal Intervention. Holtz Children's Hospital.
- **Wacharee Seeherunvong**, M.D. Assistant Professor of Clinical Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics.
- **Rafael Valenzuela**, M.D., PhD. Professor of Pathology, Department of Pathology; Chief, Pathology and Laboratory Medicine Service, Veterans Affairs Medical Center, Nephropathologist VA, JMH/UM.
- **Gaston E. Zilleruelo**, M.D. Professor of Pediatrics, Director, Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics; Program Director, Pediatric Nephrology Seminars.