



ISSN 1667-4170

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*

*Ramón Exeni*..... 127

### **GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA: ACTUALIZACIÓN 2022**

*Flavia Ramírez, Andrea Exeni, Laura Alconcher, Paula Coccia,  
Laura García Chervo, Ángela Suarez, Sandra Martina,  
Alejandra Caminitia, Adriana Santiago*..... 128

### **A CLASSIFICATION FOR PRIMARY PODOCYTE DISORDERS**

*H. William Schnaper, Jeffrey B. Kopp and Laura Barisoni*..... 150

### **REVISIÓN EN TODOS SUS ASPECTOS DE NEFROPATÍA POR IGA**

*Bruno J. Lococo, Valeria Alberton, Bernarda Fazzini y Ana Malvar*..... 162

**REGLAMENTO DE PUBLICACIONES** ..... 176

# Crema de Bismuto Chobet® CON PECTINA

**“REDUCE la ACTIVIDAD de la TOXINA SHIGA responsable del daño endotelial, base patogénica del SUH”**

**“INHIBE la EXPRESIÓN de los GENES que CODIFICAN la TOXINA SHIGA en la Escherichia coli infectada”**



MASSO, M.; GARCIA, H.; GAGUINE, S.L.; ZOTTA, E.; IBARRA, C.  
El Gel de Hidróxido de Bismuto protege el colon humano de la acción patogénica de E. Coli O157:H7 Productor de toxina shiga tipo 2. *Physiological mini Reviews*. 2014;Vol 7 3 RD National Meeting of teachers of physiology and biophysics Congress of the Argentinean Physiological Society 2014 October: 132.

MASSO, M.; GARCIA, H.; ZOTTA, E.; IBARRA, C.  
Bismuth hydroxide gel prevents human colon from cytotoxic action induced by EHEC. VETEC 2015 9th International Symposium On Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing Escherichia coli Infections.

SUBILS, T.; CASABONNE, C.; BALAGUE, C.  
The inhibitory effect of colloidal bismuth hydroxide gel on Escherichia coli O157:H7 and on the activity of Shiga toxins», *BMC Research Notes*, 2014, 7:875.

**El uso combinado de Crema de Bismuto Chobet con pectina y Sales de Hidratación Oral (SHO):**

- **DISMINUYE la DURACIÓN de la DIARREA**
- **REMITE LA DIARREA CASI DOS VECES MÁS RAPIDAMENTE frente a aquellos paciente que solo recibieron SHO**

Oviedo, A.; Díaz, M.; Valenzuela, M.L.; Vidal, V.; Racca, L.; Bottai, H.; Priore, G.; Peluffo, G.; Di Bartolomeo, S.; Cabral, G.; Toca, M.C.  
Acute Diarrhoea in Children: Determination of Duration Using a Combined Bismuth Hydroxide Gel and Oral Rehydration Solution Therapy vs. Oral Rehydration Solution. *Children* 2016, 3, 45.



Ante  
los **PRIMEROS**  
**SINTOMAS** de  
**DÍARREA**

Para mayor información consulte a nuestro  
Departamento Científico: 4545-5454

**SCH** soubeiran chobet  
ESPECIALIDADES MEDICINALES DESDE 1912



ASOCIACIÓN  
LATINOAMERICANA DE  
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA  
Miembro de la  
INTERNATIONAL  
PEDIATRIC NEPHROLOGY  
ASSOCIATION (IPNA)

## Consejo Directivo

### Secretario General

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

### Secretaria Tesorera

Nilka De Jesús Gonzalez (Puerto Rico)

### Ex-Secretaria General

Vera Koch (Brasil)

### Secretario General Electo

Francisco Cano (Chile)

## SECRETARIOS ASISTENTES

### Zona 1:

México, Centroamérica y Caribe

Judith Exanthus (Haiti)

Yolanda Fuentes (México)

### Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Marcos Saldaña (Bolivia)

Peter Hualipa (Perú)

### ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Felipe Cavagnaro (Chile)

### Representantes ante IPNA

Francisco Cano (Chile)

Florencio Mc Carthy (Panama)

Jaime Restrepo (Colombia)

Nilzete Liberato Bresolin (Brasil)

### Editor Jefe de la Revista Archivos

### Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni (Argentina)

### Presidente del Congreso ALANEPE 2020

Mara Medeiros (México)

Edición digital.

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.

**IDEOGRAFICA**  
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

# ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación  
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

## Editor Responsable

Ramón Exeni (Argentina)

## Coeditores

Carlos Saieh Andonje (Chile)

Francisco Cano (Chile)

Maria Goretti Penido (Brasil)

Mara Medeiros Domingo (México)

## Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez Elías, Catalina (México)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Bonilla, Félix Melvin (Puerto Rico)

Bresolin, Nilzete Liberato (Brasil)

Coccia, Paula (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

De Jesús Gonzalez, Nilka (Puerto Rico)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florín, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gajardo Zurita, Macarena (Chile)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Higueras, Walter (Perú)

Koch, Vera (Brasil)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaña, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Santiago, Adriana (Argentina)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)

# XIII CONGRESO ALANEPE 15 - 18 NOVIEMBRE 2023 Puerto Rico



Puerto Rico Convention Center  
SAN JUAN, PUERTO RICO



Fuerte San Felipe del Morro

## XIII CONGRESO ALANEPE 15 - 18 NOVIEMBRE 2023 Puerto Rico

**Dr. Melvin Bonilla**  
Presidente ALANEPE

**Dra. Nilka de Jesús González**  
Presidenta XIII Congreso ALANEPE

Asociación Latinoamericana de  
Nefrología Pediátrica



INSCRIPCIONES Y MÁS INFORMACIÓN [info@alanepe.org](mailto:info@alanepe.org) [www.alanepe.org](http://www.alanepe.org)





ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA  
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE  
**NEFROLOGÍA  
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación  
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

## ÍNDICE

### *Editorial*

*Ramón Exeni*..... 127

### **GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA: ACTUALIZACIÓN 2022**

*Flavia Ramírez, Andrea Exeni, Laura Alconcher, Paula Coccia,  
Laura García Chervo, Ángela Suarez, Sandra Martina,  
Alejandra Caminitia, Adriana Santiago*..... 128

### **A CLASSIFICATION FOR PRIMARY PODOCYTE DISORDERS**

*H. William Schnaper, Jeffrey B. Kopp and Laura Barisoni*..... 150

### **REVISIÓN EN TODOS SUS ASPECTOS DE NEFROPATÍA POR IGA**

*Bruno J. Lococo, Valeria Alberton, Bernarda Fazzini y Ana Malvar*..... 162

**REGLAMENTO DE PUBLICACIONES** ..... 176

## Editorial

Comienza 2023 con los mejores auspicios.

Estamos por fin organizando un Congreso presencial y nada menos que en una ciudad como Puerto Rico que lo tiene todo. Además Melvin y Nilka garantizan el futuro éxito científico y social del evento.

Este número contiene un material muy valorable.

Las Guías de Tratamiento de la Infección Urinaria, del Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatra están adecuadas a los últimos conceptos sobre el tratamiento de los diversos aspectos de la enfermedad.

Se completa con una minuciosa actualización de la Nefropatía por IgA y un valioso material en un tema muy reciente como son las Podocitopatías.

Ha disminuido el envío de trabajos desde los Servicios de Latinoamérica por lo que invitamos a enviar nuevamente trabajos de actualización o experiencias clínicas.

Debemos comenzar a preparar material para el próximo **Congreso de IPNA** a efectuarse en Sudáfrica bajo la dirección de *Mignon McCulloch*.

***Dr. Ramon Exeni***

Editor

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

# GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO, ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA: ACTUALIZACIÓN 2022

## CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS: 2022 UPDATE

Flavia Ramírez<sup>a,b</sup>, Andrea Exeni<sup>a,c</sup>, Laura Alconcher<sup>a,d</sup>, Paula Coccia<sup>a,e</sup>,  
Laura García Chervo<sup>a,f</sup>, Ángela Suarez<sup>a,g</sup>, Sandra Martín<sup>a,h</sup>, Alejandra Caminiti<sup>a,i</sup>,  
Adriana Santiago<sup>a,j</sup>

**Publicación original:** Ramírez F, Exeni A, Alconcher L, Coccia P, et al. Guía para el diagnóstico, estudio y tratamiento de la infección urinaria: actualización 2022. Arch Argent Pediatr 2022; 120(5):S69-S87. Se publica con la correspondiente autorización.

### RESUMEN

En 2015 se publicaron en *Archivos Argentinos de Pediatría* las “Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria”. Dado que en estos años surgieron evidencias con respecto al diagnóstico, la forma de estudio y el tratamiento de la infección urinaria, el Comité de Nefrología Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría decidió actualizar dichas recomendaciones.

El objetivo principal es brindar al pediatra las herramientas para realizar un correcto diagnóstico, definir el tratamiento más adecuado, seleccionar a los pacientes que se beneficiarán con la profilaxis antibiótica y decidir cuáles serán los estudios de imágenes necesarios, para evitar intervenciones costosas e invasivas. En estas guías se incluyen, además, los lineamientos para el manejo de niños con infecciones urinarias asociadas a situaciones especiales como la disfunción vesicointestinal, el recién

### Colaboradores:

Vanina Stier<sup>k</sup>, Noemi D´Artagnan<sup>k</sup>, Alicia Sánchez<sup>l</sup>, Fabiana Sardi<sup>l</sup>, Mónica Galeano<sup>m</sup>, Juan Corbetta<sup>n</sup>, Matías Caradont<sup>n</sup>

- Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría.
- Hospital Provincial de Neuquén Dr. Eduardo Castro Rendón, Neuquén, Argentina.
- Hospital Interzonal General de Agudos José Penna, Bahía Blanca, Argentina.
- Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.
- Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital Nacional de Pediatría Juan P Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- Hospital de General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital de Niños Dr. J. Vilela, Rosario, Argentina.
- Hospital del Niño de San Justo, Profesor Dr. Ramón Exeni, San Justo, Argentina.
- Comité de Pediatría General Ambulatoria, Sociedad Argentina de Pediatría.
- Comité de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría.
- Comité de Diagnóstico por Imágenes, Sociedad Argentina de Pediatría.
- Sociedad Argentina de Urología.

Correspondencia: Flavia Ramírez: framirez@hospitalneuquen.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

nacido, los portadores de vejiga neurogénica, los receptores de trasplante renal y las infecciones urinarias micóticas.

**Palabras clave:** *infecciones urinarias, guías clínicas, pediatría, diagnóstico, tratamiento.*

## ABSTRACT

In 2015, the “*New recommendations regarding the current controversies in urinary infection*” were published in the *Archivos Argentinos de Pediatría*. Given the fact that in these past years, new evidence has emerged regarding the diagnosis and treatment of urinary infection, the Pediatric Nephrology Committee of Sociedad Argentina de Pediatría has decided to update these recommendations.

The main goal is to provide the pediatrician with the necessary tools to make a correct diagnosis, define the most appropriate treatment, select the patients who will benefit from antibiotic prophylaxis, and decide which imaging studies will be necessary, avoiding costly and invasive interventions. These guidelines also include the management of children with urinary tract infections associated with special situations such as: bladder bowel dysfunction, the newborn, children with neurogenic bladder, kidney transplant patients and fungal urinary tract infections.

**Key words:** *urinary tract infections, clinical guidelines, pediatrics, diagnosis, treatment.*

## INTRODUCCIÓN

Si bien la infección del tracto urinario (ITU) constituye una de las afecciones bacterianas más frecuentes en la edad pediátrica, su diagnóstico y tratamiento aún son motivo de controversias. En los últimos años se ha modificado significativamente el enfoque diagnóstico y terapéutico de esta patología, y surgió la necesidad de actualizar las recomendaciones elaboradas por el Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría del período 2011-2013 y publicadas en el año 2015 en *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Para esto, el Comité de Nefrología del período 2019-2021 efectuó una revisión de la bibliografía, incluidas las guías internacionales vigentes. Luego de la lectura crítica de la información disponible, se elaboró un documento que se presentó para su discusión y corrección en una reunión con el Co-

mité ampliado en la que participaron más de cien nefrólogos infantiles de todo el país. Se revaluaron todos los tópicos y se incluyó el tema de las infecciones urinarias en situaciones especiales.

Posteriormente, el documento fue revisado por los comités de Imágenes, Infectología y Pediatría General Ambulatoria de la Sociedad Argentina de Pediatría y por los miembros del Capítulo de Uropediatría de la Sociedad Argentina de Urología.

## DIAGNÓSTICO

### 1. Definiciones

**Infección del tracto urinario (ITU):** entidad caracterizada por un conjunto de signos y síntomas atribuibles al compromiso de la vía urinaria asociado con una reacción inflamatoria y con un recuento significativo de bacterias en la orina.

**ITU alta o pielonefritis aguda:** infección del tracto urinario superior que compromete el parénquima renal y los uréteres.

**ITU baja:** infección limitada a la vejiga (cistitis) y uretra (uretritis).

**Bacteriuria significativa:**<sup>1</sup> el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro, se considerará significativo según el modo de obtención de la muestra:

- Orina recién emitida recolectada al acecho:  $\geq 100\ 000$  UFC/ml.
- Cateterismo vesical:<sup>2</sup>  $\geq 10\ 000$  UFC/ml.
- Punción suprapúbica: cualquier recuento de colonias se considera significativo.

Si se detecta crecimiento de un solo tipo de bacteria, con un recuento por debajo del estandarizado, con análisis de orina y cuadro clínico compatibles con ITU, se recomienda repetir la muestra y no descartar ITU.

Debe aclararse que existen también métodos automatizados para el recuento de bacterias en orina los cuales no cuentan con la misma sensibilidad que el método tradicional, por lo que sus resultados deben analizarse con la opinión del bacteriólogo.

**Bacteriuria asintomática:** entidad caracterizada por un recuento significativo de bacterias en orina, sin



sintomatología clínica y con sedimento urinario normal.

La bacteriuria asintomática se presenta en el 1-2 % de los niños sanos,<sup>3</sup> suele resolver de manera espontánea y puede persistir hasta un año de acuerdo con algunos reportes de la bibliografía.<sup>4</sup> No hay evidencia de que estos episodios se asocien con daño renal permanente, por lo que no se recomiendan los cultivos de control ni el tratamiento antibiótico en estos pacientes.<sup>5</sup>

**ITU recurrente:** se la define por cualquiera de las tres siguientes situaciones que se desarrollan dentro de un período igual o menor a 1 año:<sup>6,7</sup>

- Dos o más episodios de ITU alta.
- Un episodio de ITU alta + otro de ITU baja.
- Tres o más episodios de ITU baja.

**ITU atípica:** ITU alta en un paciente que presenta al menos alguna de las siguientes situaciones:<sup>8</sup>

- Compromiso del estado general.
- Sepsis.
- Falta de respuesta dentro de las 48 horas de utilizar antibiótico adecuado.
- Urocultivo positivo para un microorganismo diferente de *Escherichia coli*.
- Caída del filtrado glomerular, no atribuible a causas como deshidratación o nefrotoxicidad.

## 2. Cuadro clínico

Es fundamental distinguir si el cuadro corresponde a una ITU alta o baja, ya que de eso dependerán el tratamiento y los estudios posteriores. Dado que ambas entidades comparten algunos síntomas en común, puede resultar difícil establecer la diferencia. Ante esa situación, deberá asumirse el cuadro como la forma más grave, que es la ITU alta.

En los niños de menos de 1 año es muy difícil detectar la ITU baja ya que, ante la falta de control de esfínteres, los síntomas urinarios bajos no pueden ser precisados. Por este motivo, en este grupo etario las ITU se asumen como pielonefritis, excepto en las pocas situaciones en que se pueden detectar sólo síntomas urinarios bajos. En la *Tabla 1* se mencionan los factores de riesgo para desarrollar ITU.<sup>9-11</sup>

### ITU alta o pielonefritis

El síntoma más frecuente es fiebre, en general mayor de 38 °C. Como la ITU es una de las infec-

ciones bacterianas más frecuentes en niños, se recomienda que a todo menor de 2 años que presente temperatura igual o mayor que 39 °C durante más de 48 horas, sin otro foco, se le realice un análisis de orina con urocultivo, para descartar ITU.<sup>12</sup> Si el niño tiene antecedente de ITU, ante el comienzo del cuadro febril también debe descartarse ITU.

Otros síntomas presentes en las ITU altas dependen de la edad de presentación:

- **Niños mayores:** dolor abdominal difuso o lumbar, vómitos, decaimiento y astenia. Pueden existir síntomas urinarios bajos asociados, como disuria o polaquiuria.
- **Lactantes:** mal progreso de peso, letargia, irritabilidad, vómitos, diarrea, rechazo parcial o total del alimento u oliguria (reflejada de manera indirecta por micciones de menor volumen en el pañal).

### ITU baja

Los pacientes refieren síntomas de inflamación local: disuria, polaquiuria, urgencia miccional, tenesmo, enuresis, incontinencia de orina, hematuria, orina turbia o fétida y/o febrícula (37,5-38 °C).

**Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar infección urinaria**

- Edad (varones <6 meses y niñas >1 año)
- Anomalías estructurales de la vía urinaria (reflujo vesico-ureteral, válvula de uretra posterior, estenosis urétero-vesical, megauréter, poliquistosis renal)
- Anomalías funcionales de la vía urinaria: vejiga neurogénica
- Fimosis estrecha
- Disfunción vesicointestinal
- Inmunocompromiso
- Instrumentación de la vía urinaria
- Cuerpo extraño en la vía urinaria: catéter, lito
- Hipercalciuria idiopática
- Actividad sexual en adolescentes

Fuente: adaptado de Millner et al.<sup>9</sup>, Fussell et al.<sup>10</sup> y Shaikh et al.<sup>11</sup>

### 3. Análisis de orina

El análisis de orina incluye la evaluación de la tira reactiva más el estudio del sedimento urinario. Para su evaluación correcta es importante que la muestra se recolecte en condiciones de higiene adecuadas, idealmente con técnica de recolección de urocultivo. También es necesario que sea procesada a la brevedad, dado que la proliferación bacteriana puede modificar el pH, con la consiguiente lisis de leucocitos y alteración de la evaluación. Se aconseja que la muestra se conserve hasta una hora a temperatura ambiente y hasta 4 horas refrigerada.

En niños sin control de esfínteres, se aconseja tomar las muestras para sedimento y cultivo en el mismo momento, en un único recipiente estéril, para luego ser separadas en el laboratorio.

#### Tira reactiva

Es útil para evaluar la presencia de leucocito-esterasa y la prueba de nitrito.

La leucocito-esterasa se encuentra presente en los leucocitos, y su presencia en orina es señal indirecta de leucocituria. Es una prueba muy sensible para ITU, pero poco específica.

La prueba de nitrito se basa en la capacidad de algunas bacterias de reducir nitratos, provenientes de la dieta, a nitritos. Para que esta reducción ocurra, se requieren al menos 3 horas de permanencia de la orina en la vejiga, por lo cual esta prueba no tiene valor en lactantes con micciones frecuentes. Este estudio resultará negativo cuando la bacteria responsable no sea productora de nitrito (algunos microorganismos grampositivos). Si bien la prueba del nitrito tiene sensibilidad baja, posee una especificidad altísima (98 %).<sup>12</sup>

En conclusión, si un niño con clínica de ITU tiene pruebas de nitrito y leucocito-esterasa positivas, es altamente probable que tenga la infección. Por el contrario, si ambas reacciones son negativas, la probabilidad de infección es baja.<sup>8</sup> Sin embargo, el resultado de la tira reactiva es orientativo, y no permite confirmar ni descartar la presencia de infección.

Otros hallazgos para considerar en la tira reactiva, aunque muy inespecíficos, son el pH alcalino (sugiere la presencia de *Proteus*), y la presencia de proteinuria y/o hemoglobinuria.

#### Sedimento urinario

En el examen microscópico de orina se evaluará principalmente la presencia de leucocituria. Debe

recordarse que esta no es exclusiva de ITU, ya que puede encontrarse en la enfermedad de Kawasaki, las glomerulonefritis, la nefritis intersticial y la apendicitis o ser secundaria al ejercicio intenso.

Se define a la leucocituria o piuria como la presencia de 5 o más leucocitos por campo de alta resolución. Si la muestra no se centrifuga (muestras de orina de escaso volumen), se considera patológica la presencia de 10 o más leucocitos/mm<sup>3</sup>.

En la evaluación del sedimento urinario, se debe considerar que hasta un 10 % de las ITU pueden presentar sedimento urinario sin piuria. Por lo tanto, en un paciente con clínica franca de ITU más tira reactiva en orina alterada y sedimento urinario normal, debe solicitarse urocultivo confirmatorio. La piuria puede estar ausente en diferentes situaciones:

- Muestra no procesada en tiempo y forma.
- Algunas bacterias como *Pseudomonas*, enterococos y *Klebsiella* pueden no causar reacción inflamatoria.<sup>11</sup>
- Muestra obtenida en forma incipiente, cuando aún no ha comenzado la reacción inflamatoria.
- Densidad urinaria baja en niños pequeños.

En los últimos años, se han difundido equipos analizadores de orina automatizados, que realizan el conteo de leucocitos por microlitro ( $\mu$ l) en muestras no centrifugadas. El valor de referencia en estos casos es provisto por el fabricante del dispositivo y depende de la modalidad (citometría de flujo o diagnóstico por imágenes) y de la marca del equipo. La sensibilidad de estos equipos es similar al estudio del sedimento urinario. También realizan recuentos de colonias, pero su sensibilidad, como se mencionó, no es equiparable al método tradicional.<sup>13</sup>

La presencia de cilindros leucocitarios sirve para diferenciar la ITU alta de la ITU baja.

La hematuria microscópica es un hallazgo inespecífico en la ITU. La hematuria macroscópica suele estar presente en las cistitis.

En la *Tabla 2* se muestra la capacidad diagnóstica de los estudios de orina.<sup>12</sup>

### 4. Urocultivo

El urocultivo con recuento significativo o positivo constituye el estándar de oro para el diagnóstico de ITU. Al interpretarlo, se aconseja considerar posibles causas de falsos positivos y negativos (*Tabla 3*).

La orina debe recolectarse en un frasco estéril de boca ancha y puede conservarse refrigerada hasta 24 horas. Si se recolecta en el domicilio del paciente, debe mantenerse refrigerada durante el traslado.

En niños que controlan esfínteres, la técnica de recolección al acecho, desechando el primer chorro, es la de elección. Para niños no continentes no se dispone de una recomendación universalmente aceptada.<sup>8,12,14</sup> La forma de recolectar la muestra dependerá, entre otros factores, de la experiencia del operador, de la situación clínica y/o de la edad del paciente.

La recolección al acecho (chorro medio) es una técnica no invasiva apta para niños mayores de 1 mes, que consiste en la recolección de orina por micción espontánea.<sup>14,15</sup> Si la muestra es recolectada en el domicilio, se aconseja realizar la higiene de los genitales con un jabón nuevo (sin uso previo) y enjuagar con abundante agua (de red o hervida). Posteriormente se procede al secado de la piel con gasa estéril. El operador deberá esperar a que la orina sea emitida y recogerla en el frasco. Una hidratación adecuada (p. ej., con amamantamiento previo a la recolección la muestra) favorecerá la diuresis y disminuirá el tiempo de espera para la micción. Debe evitarse el uso de antisépticos, ya que pueden negativizar el cultivo. En cambio, si la muestra es tomada con asistencia del personal de salud, en un consultorio o sala de emergencias, puede utilizarse un antiséptico, siempre y cuando se realice el adecuado secado de la piel también con gasa estéril.

El tiempo de espera prolongado para obtener la muestra en niños no continentes representa una de sus principales desventajas, lo que hace que esta técnica no sea útil en niños en quienes debe iniciar-

se el tratamiento antibiótico de modo inmediato (pacientes sépticos o en mal estado general). Otra de las desventajas es el riesgo de contaminación (10-26 %)<sup>16,17</sup> en caso de que la técnica no se realice de modo correcto.

En los últimos años, se ha difundido la toma de muestra de orina en neonatos con ayuda del estímulo manual a nivel lumbar y suprapúbica.<sup>18</sup> Cuanto menor es la edad del recién nacido, mayor es la efectividad de la técnica; así, en menores de 7 días se obtiene la muestra en aproximadamente el 90 % de los casos.

La aspiración suprapúbica se utiliza, en particular, en recién nacidos. También debe considerarse en lactantes pequeños con fimosis estrecha o sinequia vulvar. Luego de la higiene adecuada de la piel con antiséptico, se inserta una aguja (acoplada a una jeringa) en la zona suprapúbica, 1 o 2 centímetros por encima de la sínfisis púbica, en sentido perpendicular a la piel. En forma lenta se avanza hacia la vejiga, aspirando con la jeringa hasta obtener el material. Lo ideal es que el procedimiento se realice bajo control ecográfico, con lo

**Tabla 2. Capacidad diagnóstica de estudios de orina para predecir infecciones del tracto urinario**

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Leucocito-esterasa	83	78
Prueba del nitrito	53	98
Piuria	93	72
Gram	81	83
Todos los test	99,8	70

Fuente: Roberts K et al. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.<sup>12</sup>

**Tabla 3. Causas de resultados erróneos del urocultivo**

#### Falsos positivos

- Contaminación con secreción vulvovaginal
- Orina no refrigerada
- Contaminación de los antisépticos utilizados
- Errores de laboratorio

#### Falsos negativos

- Tratamiento antibiótico previo
- "Arrastre" de antisépticos utilizados en la higiene
- Obstrucción ureteral completa (litiasis o anomalías)
- Lesión renal localizada y no comunicante
- Orinas con pH muy bajo o muy elevado (pH <5 o >8,5)
- Densidad urinaria muy disminuida
- Microorganismos inusuales que requieren medios especiales
- Insuficiente retención

Fuente: adaptado de Shaikh N et al.<sup>11</sup>

cual el porcentaje de éxito supera el 90 %. La complicación más frecuente es la hematuria transitoria, también se encuentran reportadas complicaciones raras como perforación intestinal, absceso suprapúbico y hemoperitoneo.<sup>17</sup> Si bien esta técnica es invasiva y dolorosa, presenta baja probabilidad de contaminación de la muestra (1 %).<sup>16</sup>

El cateterismo vesical debe considerarse en menores de 1 mes. También está indicado en lactantes mayores de un mes que impresionan sépticos y requieren que la muestra sea obtenida sin demora, y en pacientes con vejigas neurogénicas, que ya realizan cateterismo intermitente limpio. Al igual que la aspiración suprapúbica, este procedimiento debe ser realizado por un operador entrenado. La maniobra consiste en la introducción de un catéter estéril (sonda) en la vejiga a través de la uretra, previa higiene de los genitales con un antiséptico. La orina se descarga en un recipiente estéril, se descartan las primeras gotas para disminuir el riesgo de contaminación. Se sugiere también colocar gel estéril de lidocaína en el extremo distal de la sonda, no sólo para disminuir el dolor del procedimiento, sino también para lubricar la uretra. El cateterismo presenta como complicaciones dolor, hematuria, disuria y, con menor frecuencia, trauma uretral. La probabilidad de contaminación (12 %) es mayor que con la aspiración suprapúbica.<sup>16</sup>

## 5. Otros exámenes de laboratorio

Los estudios de hemograma, eritrosedimentación, proteína C reactiva y procalcitonina orientan al diagnóstico de la localización de la ITU, pero no inciden en la decisión sobre el tratamiento, por lo que no son necesarios en niños con manejo ambulatorio.<sup>19</sup> Sin embargo, en lactantes de 1 a 3 meses con sospecha de ITU y/o pacientes con fiebre sin otro foco podrían ser útiles para estadificar la gravedad del cuadro, definir la necesidad de internación y la vía de tratamiento (oral [VO] o intravenosa [IV]).

Sólo el 4-9 % de lactantes con ITU febril presentan bacteriemia, por lo que no es necesaria la toma de hemocultivos en forma rutinaria. Al contrario, sí está indicada en pacientes con aspecto tóxico o séptico, inmunocomprometidos, o con antecedentes quirúrgicos de la vía urinaria.

En recién nacidos la bacteriemia es más frecuente (15 %), por lo que en este grupo siempre debe considerarse la toma de muestra para hemocultivos.

## TRATAMIENTO

### Consideraciones generales

El objetivo del tratamiento será controlar la infección aguda, evitar las complicaciones y prevenir el daño renal.

El tracto urinario está libre de microorganismos en casi todo su recorrido, excepto a nivel de la uretra. Esta área contiene su propia microbiota o conjunto de microorganismos, que pueden ser comensales, mutualistas o patógenos. En la población general, esta microbiota urinaria sufre cambios fisiológicos en función de la edad y género. Los lactobacilos y los estreptococos, que son bacterias ácido-lácticas, parecen ejercer un papel protector frente a las especies patógenas. El uso no racional de antibióticos de amplio espectro puede afectar de manera negativa a esta microbiota urinaria, romper el equilibrio simbiótico, causar disbiosis, disminuir la flora bacteriana beneficiosa y favorecer una selección de flora patógena, que podría ocasionar colonización o infección por patógenos multirresistentes.<sup>20</sup>

La exposición a antibióticos en los últimos 60 a 90 días se asocia con el desarrollo de resistencia bacteriana en niños con ITU.

### TABLA 4. Indicaciones de antibióticos parenterales en pacientes con infección urinaria

- Recién nacidos
- Lactantes menores de 2 meses
- Sepsis
- ITU atípica
- Inmunocompromiso grave
- Intolerancia a la vía oral
- Uropatías complejas (reflujo vésico-ureteral de alto grado, uropatía obstructiva)
- Mala respuesta al antibiótico por VO
- ITU febril en niño portador de litiasis renal o cuerpo extraño (p. ej., catéter doble jota)
- Paciente con trasplante renal e ITU febril y compromiso de la función renal
- ITU: infección del tracto urinario, VO: vía oral.

Fuente: Shaikh N et al.<sup>24</sup>

La hospitalización reciente también aumenta la posibilidad de desarrollar uropatógenos resistentes. Las hospitalizaciones en los 30 a 60 días previos a la ITU se asociaron con resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) y a aumentos en infecciones por *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE, por su sigla en inglés).<sup>21</sup>

Se debe recordar que es fundamental considerar los datos de la flora local de cada institución para adecuar el tratamiento empírico e incorporar al infectólogo pediatra como parte integrante del equipo interdisciplinario.

En caso de ITU alta con retraso en la instauración del tratamiento por más de 48 horas desde el comienzo de los síntomas, el riesgo de la formación de cicatrices aumenta un 50 %.<sup>22</sup> Por lo tanto, el tratamiento debe ser instaurado en forma temprana una vez tomada la muestra para el urocultivo.

Se recomienda restringir el uso de antibióticos de mayor espectro (p. ej., fluoroquinolonas o cefalosporinas de 3ª generación por vía oral) para el caso de aislamiento en el urocultivo de microorganismos resistentes a múltiples fármacos o en caso de ITU complicadas. En estas situaciones, se recomienda también consensuar el tratamiento con el infectólogo pediatra.

En el caso de un niño que recibe profilaxis antibiótica y desarrolla un nuevo episodio de ITU, deberá indicarse tratamiento con un antibiótico diferente al que estaba recibiendo. No se recomienda aumentar la dosis del antibiótico que estaba recibiendo.

No se recomienda repetir el urocultivo durante el tratamiento ni después si el paciente se encuentra asintomático y con buena evolución clínica.

### Terapia empírica inicial

Dado que más del 80 % de las ITU en pediatría son causadas por *Escherichia coli*, el antibiótico empírico inicial deberá estar dirigido contra esta bacteria. Asimismo, para la elección del antibiótico se deberán considerar las comorbilidades médicas y/o urológicas subyacentes y los patrones locales de resistencia a los antimicrobianos.

Con respecto a la vía de administración, en los pacientes con ITU febril no hay evidencia de la superioridad del antibiótico de uso parenteral con respecto al de uso por vía oral.<sup>6,12,23</sup> La vía IV se reserva para los menores de 2 meses y para el resto de las situaciones que se detallan en la Tabla 4.<sup>24</sup>

### Terapia empírica inicial oral

El tratamiento empírico inicial debe iniciarse con un antibiótico de primera línea, si el paciente no presenta comorbilidades. Se sugiere iniciar con cefalosporinas de primera generación y reservar la TMS para profilaxis o tratamientos de espectro dirigido (Tabla 5).<sup>25</sup>

La nitrofurantoína es un agente que logra buenas concentraciones en la vía urinaria, pero no en la sangre, por lo cual, se debe evitar en las ITU febriles. También debe evitarse en niños con clearance de creatinina menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se

**TABLA 5. Antibióticos para tratamiento empírico inicial de la ITU**

Antibiótico	Dosis (mg/k/día)	Intervalo (h)	Vía
Amikacina	15	12-24	IV-IM
Amoxicilina-clavulánico	40	8-12	Oral
Cefalexina	50-100	6-8	Oral
Cefradoxilo	30	12	Oral
Cefotaxima	150	8	IV
Ceftazidima	100-150	6-8	IV
Ceftriaxona	50-75	24	IV-IM
Gentamicina	5-7	12-24	IV-IM
TMS	6-12	12	Oral

IV: intravenoso, IM: intramuscular, TMS: trimetoprima-sulfametoxazol.

Fuente: Libro Azul de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. 2012.<sup>25</sup>



reserva el uso de fluoroquinolonas para ITU complicadas y por microorganismos multirresistentes, previa consulta con infectología. La fosfomicina actúa contra los microorganismos gramnegativos y los grampositivos (p. ej., especies de enterococos). Podría ser una opción por vía oral para los niños con infecciones por bacterias productoras de BLEE, enterobacterias productoras de carbapenemasas o *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, en ausencia de otras alternativas.

En pacientes con malformaciones de la vía urinaria, trasplante renal (ver el apartado Situaciones especiales) o inmunocomprometidos, el tratamiento empírico debería ser decidido en forma interdisciplinaria.

### Terapia empírica inicial parenteral

Las opciones incluyen cefalosporinas de tercera generación, piperacilina más tazobactam o cefalosporina de primera generación más aminoglucósidos (*Tabla 5*). Estos últimos antibióticos deben ser utilizados con precaución, dada su elevada nefrotoxicidad y ototoxicidad. En pacientes con ITU adquiridas en el hospital puede ser necesario utilizar

antibióticos de amplio espectro debido a la mayor resistencia bacteriana que presentan los microorganismos intrahospitalarios (*Tabla 6*).<sup>25</sup>

### Duración del tratamiento

Una vez obtenido el antibiograma, los antibióticos se deberán ajustar a la sensibilidad del microorganismo.

En las ITU altas el curso total de tratamiento antibiótico recomendado oscila entre 7 y 10 días,<sup>8,26</sup> con un mínimo de 7 días para prevenir el daño renal.<sup>12</sup>

En un paciente mayor de 2 meses con indicación de tratamiento por vía parenteral, el antibiótico se mantendrá por vía IV al menos hasta 24 horas después de desaparecida la fiebre, para luego rotar a la VO.<sup>27</sup>

En ITU baja, actualmente se recomiendan tratamientos cortos, de 3 a 5 días.<sup>8,26,28</sup>

### Evaluación de la respuesta al tratamiento

La buena evolución clínica y la ausencia de fiebre a las 48 horas de iniciado el antibiótico son señales de adecuada respuesta al tratamiento.<sup>6</sup> La

**TABLA 6.** Tratamiento de la ITU complicada o por gérmenes resistentes

Antibiótico	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo (h)	Vía	Observaciones
Cefepima	100-150	8-12	IV -IM	
Cefixima	8	24	VO	Para pacientes con ITU por gérmenes resistentes e indicación de antibióticos por VO
Ciprofloxacina	20-30	12	VO-IV	Valorar costo/beneficio
Colistina	2.5-5	8	IV	Recordar la nefrotoxicidad
Ertapenem	15	12	IV-IM	Dosis sugeridas para niños de 3 meses a 12 años
Fosfomicina	100-400	6-8	VO-IV	Hipopotasemia e hipernatremia
Imipenem	40-60	6	IV-IM	
Linezolid	25-40	6-8	VO-IV	
Meropenem	60-120	6-8	IV	
Piperacilina	300	6-8	IV	
Vancomicina	40-60	6	IV	Recordar la nefrotoxicidad

VO: vía oral, IV: intravenoso, IM: intramuscular, ITU: infección del tracto urinario.

Fuente: Libro Azul de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. 2012<sup>25</sup>

bacteriuria remite a las 24 horas y la piuria desaparece a las 72 horas, aunque se aclara que, con buena evolución no es necesario repetir estudios en orina.

En niños en quienes persiste la fiebre o surgen complicaciones (como sospecha de sepsis), a pesar del uso del antibiótico acorde a la sensibilidad bacteriana, se debe solicitar un nuevo urocultivo intratratamiento y considerar la realización de una ecografía renal y de vías urinarias para descartar un absceso o una anomalía anatómica subyacente, como la uropatía obstructiva.

## ESTUDIOS POR IMÁGENES

### Evidencias disponibles

La ecografía de riñón y de vías urinarias, la cistouretrografía miccional (CUGM) y el centellograma renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA, por su sigla en inglés) marcado con tecnecio 99 han sido los estudios por imágenes más relevantes en la evaluación de un niño con ITU.

Los principales objetivos de estos estudios por imágenes son:

- Anomalías estructurales del tracto urinario y/o reflujo vesicoureteral (RVU): tomar medidas preventivas para evitar nuevas ITU y, de esta manera, disminuir el riesgo de desarrollar daño renal.
- Daño renal congénito: se puede detectar asociado o no a anomalías graves de la vía urinaria como RVU masivo unilateral o bilateral, válvula de uretra posterior o uropatía obstructiva. Los pacientes con daño renal congénito son el grupo de riesgo que puede desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), hipertensión arterial y embarazos complicados. En estos pacientes, es importante destacar que el desarrollo de pielonefritis aguda puede agravar el daño parenquimatoso preexistente.<sup>29</sup>
- Daño renal adquirido: detectar cicatrices o escaras pielonefríticas. La probabilidad de desarrollar escaras después de una primera pielonefritis es del 10-15 %, aunque trabajos recientes comunican incidencias aún menores, del 2,8 % después de la primera pielonefritis; un 25,7 % después de la segunda y un 28,6 % después de la tercera. Si bien el riesgo se incrementa significativamente después de la segunda pielonefritis, hoy en

día no está clara la relevancia y el significado clínico de una cicatriz pielonefrítica.<sup>30,31</sup>

En las últimas décadas, las recomendaciones de estudios por imágenes posteriores a una pielonefritis han sido revisadas por varias razones:

- El uso sistemático de la ecografía en el control del embarazo permitió reconocer que gran parte del daño que se consideraba había sido adquirido luego de una ITU alta, en realidad era daño congénito debido a displasia o hipoplasia renal; este es el grupo con mayor riesgo de ERC.
- La incidencia de escaras pielonefríticas, después de la primera ITU febril es baja. El riesgo aumenta con nuevas pielonefritis.<sup>32,33</sup>
- La significancia clínica de una escara pielonefrítica única aislada postpielonefritis es dudosa.<sup>30</sup>
- El uso de profilaxis antibiótica previene las recurrencias de ITU, pero no el desarrollo de escaras.<sup>34</sup>
- La CUGM y los estudios de medicina nuclear son estudios invasivos, costosos y que utilizan una considerable dosis de radiación (la CUGM equivale a 25-160 radiografías de tórax y el centellograma renal, a 50);<sup>35</sup> este es un factor muy importante en la población pediátrica, ya que está relacionado con su mayor potencial de vida, su alta capacidad mitótica y mayor sensibilidad a la radiación.

Todo esto llevó a controversias que siguen vigentes acerca de cuál sería la estrategia diagnóstica más efectiva en niños con ITU y cuáles serían los algoritmos de estudio.

### Ecografía renal y de vías urinarias

Ante el primer episodio de ITU alta se sugiere realizar una ecografía renal y de vías urinarias (premiccional y posmiccional, en el caso de que el niño controle esfínteres), cualesquiera sean el sexo y la edad, aún en niños con ecografía prenatal normal.

La ecografía es un método no invasivo, que debe brindar información sobre el parénquima renal y la vía urinaria; por lo tanto, siempre debe solicitarse como ecografía renal y de vías urinarias.

Los elementos que deben evaluarse en una ecografía son los siguientes:<sup>1,36</sup>

- Posición de los riñones (en situación habitual, lumbar o ectópica pelviana, ptosados o cruzados).

- Forma (normal, polilobulados o en herradura, etc.).
- Número.
- Tamaño: debe determinarse en el corte longitudinal y el transversal. El estudio idealmente debe realizarse en decúbito dorsal, ya que es más fidedigno y permite ver las relaciones con otros órganos. En posición prona, los riñones caen desde sus polos, lo que disminuye su diámetro longitudinal en relación con los diámetros evaluados por vía anterior. Se debe percentilar el diámetro longitudinal en función de la talla del paciente. Una diferencia de tamaño entre ambos riñones mayor de 1 cm se considera significativa y puede cambiar el algoritmo de estudio de un niño con ITU.
- Ecoestructura del parénquima: siempre se compara con la ecogenicidad del hígado o del bazo. Hasta los 6 meses de vida, la corteza renal es similar a esas estructuras, o sea hiperecogénica, con marcada hipoecogenicidad de las pirámides medulares y seno renal, hallazgo que operadores poco entrenados pueden confundir con hidronefrosis. A medida que el niño crece, la corteza comienza a visualizarse hipoecoica y las pirámides están menos marcadas e, incluso, con un refuerzo del seno renal a medida que va aumentando la grasa que lo rodea (una elipse hiperecogénica en el centro del riñón). El espesor parenquimatoso debe ser de 10 mm aproximadamente y hasta 15 o 16 mm en los adolescentes. La relación y diferenciación corticomedular debe estar conservada, ya que su desaparición sugiere patología.
- Presencia o no de ectasia o dilataciones en la pelvis y/o cálices: en condiciones normales, los cálices y pelvis no deben verse. Si así fuera, deben medirse por su diámetro anteroposterior, como así también el grosor del uroepitelio a nivel de la pelvis.
- Presencia o no de uréteres visibles, consignar en qué porción y medir su diámetro anteroposterior a nivel retro-vesical.
- Características de la vejiga: es fundamental evaluar, con la vejiga llena, la pared (lisa o irregular) y su grosor (espesor normal medido en la parte posterior con un diámetro máximo de 3 mm), el contenido (homogé-

neo o con ecos hiperecogénicos en su interior) y la luz (presencia de ureterocele). La capacidad vesical en mililitros se calcula según la fórmula:  $(30 + [\text{edad en años} \times 30])$ .<sup>37</sup> El volumen residual o residuo posmiccional evalúa la eficacia del vaciado vesical (en pacientes que controlan esfínteres). Se considera que un residuo es normal cuando es <5 ml, más de 20 ml se considera patológico.<sup>38</sup> Volúmenes entre 5 y 20 ml representan el límite de la normalidad. Algunos especialistas en imágenes consideran patológico un residuo >10 % de la capacidad vesical.

Un estudio ecográfico confiable significa que es realizado por un operador experimentado y que informa todos los elementos mencionados.

La sensibilidad y especificidad de la ecografía para detectar el RVU y escaras es baja, y sólo permite inferir su presencia de manera indirecta; algunos signos sugestivos son el adelgazamiento focal de la corteza renal con o sin indentación del contorno renal o modificaciones del diámetro de la pelvis renal tras la micción.

En pacientes con displasia y/o hipoplasia renal, la ecografía muestra riñones hiperecogénicos sin diferenciación corticomedular y, en general, de menor tamaño. En el contexto de ITU, la detección de daño renal congénito, sugestivo de displasia, hace obligatoria la búsqueda de RVU, ya que, con mucha frecuencia, la displasia renal se asocia con RVU de alto grado.

Es probable que un paciente con controles ecográficos prenatales normales tenga una ecografía normal posterior a la ITU. Sin embargo, incluso en nuestro país, no todos los embarazos tienen 3 ecografías de control y, aun si se han realizado, no siempre la evaluación es adecuada. Por lo tanto, se recomienda con énfasis realizar una ecografía renal y de vías urinarias a todo paciente con ITU, aunque tenga una evaluación ecográfica prenatal aparentemente normal.

Lo ideal es realizar el estudio al menos 15 días luego de la resolución de la ITU, pues el compromiso infeccioso puede alterar el tamaño y la ecogenicidad renal, e inclusive causar una dilatación transitoria de la vía urinaria.<sup>12,14</sup> Se debe considerar realizarlo durante el episodio agudo si la enfermedad parece inusualmente grave o si existe sospecha de complicación.

## Cistouretrografía miccional

El 90 % de los RVU detectados mediante este estudio en el contexto de un paciente con ITU sin signos de daño renal congénito son de bajo grado (I-II) y la mayoría de estos pacientes (90 %) no presentará recurrencias.<sup>12,39</sup>

Por lo tanto, postergar la búsqueda de RVU hasta después de la segunda ITU febril evitaría un gran número de estudios invasivos que acarrearán disconfort en el paciente y su familia y, como se mencionó, un alto costo en una exploración con radiación elevada.

La indicación más selectiva de CUGM podría omitir el diagnóstico de anomalías del tracto urinario; sin embargo, no hay evidencias que identifiquen las después de la primera ITU conlleva un beneficio clínico que la justifique.

Cuando se indica una CUGM, se les debe explicar a los padres o cuidadores del paciente las características del estudio y las probables complicaciones. El riesgo de ITU posterior a la CUGM es muy bajo; aun así, algunas guías recomiendan la cobertura con antibióticos durante 72 horas: el día previo al estudio, el día del estudio y el posterior.<sup>8,14</sup> Si bien no hay evidencia del beneficio de la profilaxis antibiótica para la realización de la CUGM, se la debe considerar principalmente en menores de 1 año y en quienes presentan alteraciones ecográficas graves del tracto urinario.

Tampoco hay consenso en cuanto a la dosis que se debe indicar, aunque algunas guías recomiendan dosis equivalentes a las requeridas para el tratamiento.<sup>14</sup> El médico tratante definirá la continuidad o no de profilaxis antibiótica según la edad y los hallazgos de la CUGM (ver el apartado sobre profilaxis antibiótica).

## Centellograma renal con ácido dimercaptosuccínico

Es el método de elección para la detección de cicatrices pielonefríticas. El DMSA se inyecta por vía IV; a las 2 a 4 horas de su infusión es captado por una corteza renal indemne. Las áreas de captación disminuidas pueden corresponder a una cicatriz pielonefrítica, displasia o pielonefritis.

Cuando se indica el estudio, debe realizarse 4 a 6 meses después de la última pielonefritis para evitar confundir una hipocaptación producida por el compromiso parenquimatoso agudo de una ITU con una cicatriz o escara permanente.<sup>6,40</sup>

Los valores normales de función diferencial renal oscilan entre el 45 y el 55 %.<sup>36</sup>

Como se mencionó, se trata de un estudio costoso y con dosis alta de radiación. No se recomienda realizarlo para confirmar la pielonefritis aguda, cuyo diagnóstico es principalmente clínico.

Los factores de riesgo para desarrollar escaras pielonefríticas se mencionan en la *Tabla 7*.<sup>11</sup>

## Algoritmo de estudio

En las recomendaciones publicadas en 2015 se indicaba realizar CUGM a los menores de 1 año, considerando que eran pacientes más susceptibles de desarrollar escaras pielonefríticas. Este concepto se fundamentaba en asumir erróneamente al daño renal congénito como daño adquirido posterior a la ITU. Varios estudios recientes muestran que el riesgo de escaras pielonefríticas aumenta con la edad y postulan que las respuestas inflamatoria e inmunitaria inmaduras del lactante lo hacen más susceptible a presentar una sepsis a punto de partida de una ITU, pero menos propenso a focalizar el daño en el riñón.<sup>41</sup>

Es por ello que, en los niños con un primer episodio de ITU febril, se aconseja solicitar CUGM si la ecografía muestra (*Figura 1*):

- Signos de daño renal congénito.
- Dilatación de pelvis y cálices con dilatación del uréter.
- Dilatación de uréter con o sin dilatación de pelvis. Se excluyen de este ítem las dilataciones transitorias o mínimas de uréter.
- Anomalías vesicales que sugieran uropatías

### Tabla 7. Factores de riesgo para desarrollar escaras pielonefríticas en pacientes con infección del tracto urinario alta

- Demora en el inicio del tratamiento antibiótico
- Pielonefritis recurrente
- ITU atípica
- Disfunción vesicointestinal asociada
- Uropatía obstructiva
- RVU de alto grado

ITU: infección del tracto urinario, RVU: reflujo vesicoureteral.  
Fuente: Shaikh N et al.<sup>11</sup>

complejas asociadas, tales como válvula de uretra posterior.

No se recomienda CUGM a pacientes con dilatación aislada y leve de la pelvis, sin dilatación de cálices y/o uréteres asociada.<sup>14,42</sup>

Dentro de esta recomendación quedan exceptuados los pacientes menores de 2 meses, dado que para este grupo etario la evidencia científica es escasa. Por este motivo, se recomienda la consulta con el especialista para definir, junto al médico tratante, la necesidad o no de realizar el estudio.

Los niños que presentan ITU atípica y estudio ecográfico normal, también deben ser evaluados en forma individualizada para definir si es necesario realizar la CUGM.

En niños con ITU recurrente febril se sugiere:

- **Menor de 1 año:** realizar la CUGM luego de 1 mes o más del último episodio de ITU y centellograma renal luego de 4 a 6 meses de la última ITU.
- **Mayor de 1 año:** realizar inicialmente centellograma renal 4 a 6 meses después de la última ITU. Si el centellograma es normal, no se requieren estudios adicionales, en cambio, si es patológico, se sugiere indicar CUGM (Figura 2).

Se recuerda la importancia de que todos los niños con pielonefritis recurrente, con o sin RVU, deben ser evaluados con centellograma dado que tienen riesgo de desarrollar daño renal.

Por último, para evitar estudios innecesarios en niños portadores de cistitis, se menciona que esta sección del algoritmo de estudio incluye sólo a quienes presentan infecciones recurrentes y febriles, es decir a aquellos niños y niñas que presentan dos o más episodios de pielonefritis.

### Indicaciones de evaluación por nefrología

Se sugiere que sean evaluados por el nefrólogo niños con ITU que cumplan alguno de los siguientes criterios:

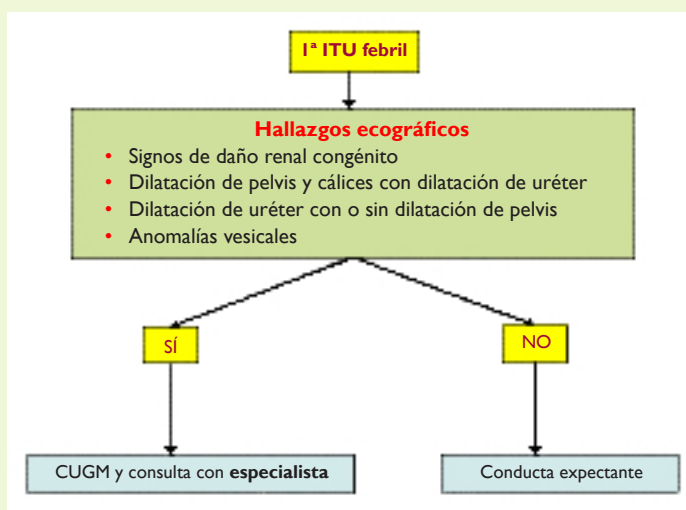
- Edad: menor de 2 meses con ITU febril o afebril.
- Ecografía, centellograma renal y/o CUGM patológicos.
- ITU atípica.
- ITU recurrente febril.
- Litiasis y/o hipercalciuria.
- Escaras pielonefríticas.
- ITU fúngica.
- Trasplante renal.

## PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

### Indicaciones

La quimioprofilaxis es uno de los aspectos más controvertidos en los niños que han presentado episodios de ITU. Existen estudios que muestran una disminución del riesgo de padecer ITU febril

Figura 1. Algoritmo de estudio ante primera infección urinaria febril



ITU: infección del tracto urinario, CUGM: cistouretrografía miccional.



en niños que reciben profilaxis antibiótica, pero no hay evidencia de que esta disminuya el riesgo de formación de escaras pielonefríticas.<sup>39</sup> La enorme controversia se debe a múltiples factores:

- Los trabajos publicados al respecto son muchos y variados, pero con diferente diseño.
- Las edades de los pacientes involucrados no son comparables.
- El período de seguimiento del estudio suele ser breve.
- Los pacientes estudiados pueden presentar o no uropatías y, en caso de RVU, su gravedad es variable y, a menudo, no se incluyen los grados máximos.
- Es claro el hecho de la posibilidad de emergencia de bacterias multirresistentes en pacientes que reciben antibioterapia prolongada.

Por esto, ante la falta de evidencia científica, la profilaxis antibiótica no se recomienda de manera sistemática en lactantes y niños luego del primer episodio de ITU febril.<sup>8,12,14,43</sup>

Se debe considerar la indicación de quimioprofilaxis en niños con antecedente de ITU sumado a alguna de las siguientes situaciones:

1. Menor de 1 año con ITU atípica y/o con ecografía renal y de vías urinarias alterada: hasta la evaluación con el especialista.
2. Menores de 1 año con antecedente de ITU fe-

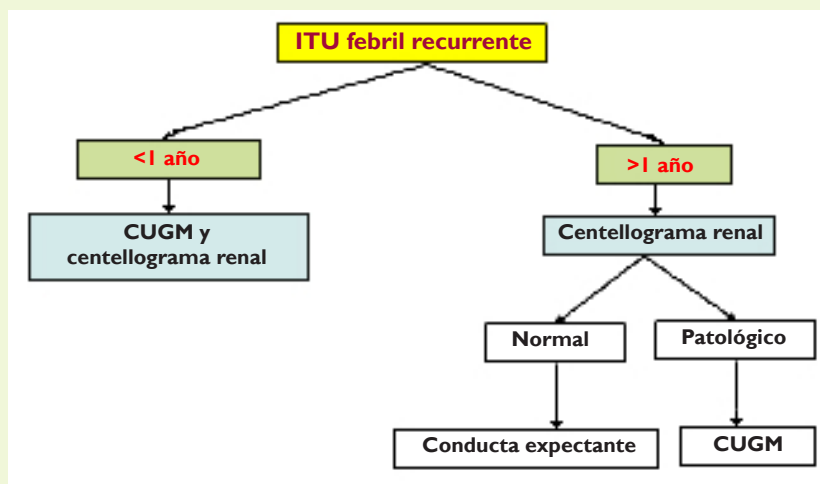
bril y RVU de cualquier grado. De acuerdo con la bibliografía consultada, los RVU de grados I y II son de menor riesgo, por lo cual la duración de la quimioprofilaxis en estos casos podría limitarse al primer año de vida. Según la aparición de otros factores, tales como la presencia o no de escaras pielonefríticas, comorbilidades y recurrencia de la ITU, podrá prolongarse la quimioprofilaxis. La duración será más extendida en casos de RVU de mayor grado.

3. Mayores de 1 año con antecedente de ITU febril y RVU grado IV o V. La profilaxis antibiótica ha demostrado ser eficaz para evitar las recurrencias en pacientes con RVU grado IV y V, no así en los de bajo grado.<sup>23,39,40,44,45</sup>

No hay consenso en cuanto al tiempo de duración de la profilaxis en estos pacientes. Las opiniones se dividen en mantenerla hasta el control de esfínteres o bien hasta cumplido un año del último episodio de pielonefritis. De cualquier manera, estos niños requieren un manejo interdisciplinario.

El beneficio de la profilaxis antibiótica en pacientes con RVU grado III está muy cuestionado. Por esto, se recomienda evaluar la relación riesgo/beneficio de estos pacientes en forma individualizada en base al número de episodios de ITU, al compromiso parenquimatoso renal evidenciable en estudios de imágenes y al riesgo

**Figura 2.** Algoritmo de estudio en la infección urinaria febril recurrente



ITU: infección del tracto urinario, CUGM: cistouretrografía miccional.

de aparición de microorganismos resistentes o multiresistentes, secundaria al uso prolongado de antibióticos.<sup>23</sup>

4. Niños con disfunción vesicointestinal y RVU. Está debidamente documentado el impacto negativo de la disfunción vesicointestinal en el riesgo de recurrencia de ITU, y esto puede ser más relevante en pacientes con RVU.<sup>23</sup> Se sugiere, por lo tanto, mantener la profilaxis hasta tanto se resuelva la disfunción y el paciente se encuentre al menos 6 meses libre de episodios de ITU.
5. ITU recurrente con vía urinaria estructuralmente normal.

A pesar de la escasa evidencia, estos niños podrían beneficiarse con períodos de 3 a 6 meses de quimioprofilaxis, independientemente de la edad.<sup>14,46</sup>

### Antibióticos utilizados para la profilaxis

**Trimetoprima-sulfametoxazol:** dosis: 2 mg/kg/día en una dosis diaria nocturna. Puede utilizarse a partir de los 2 meses. Los efectos adversos comunicados son: complicaciones hematológicas, hepatotoxicidad y exantema cutáneo.

**Nitrofurantoína:** en una dosis diaria nocturna de 2 mg/kg/día. Los principales efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales, los que constituyen un factor importante para la falta de adherencia al tratamiento por tiempo prolongado. La nitrofurantoína está aprobada a nivel internacional y nacional para su uso a partir del mes de vida, pero las guías internacionales continúan avalando su uso recién a partir de los 3 meses. Por lo tanto, se sugiere que, en situaciones particulares, donde la única opción para la VO sea la nitrofurantoína, se considere su uso a partir del mes de vida.

Cefalexina en dosis de 30 mg/kg/día o cefadroxilo a 15 mg/kg/día. Ambas cefalosporinas se encuentran recomendadas en menores de dos meses en una única dosis diaria. No deberían utilizarse en mayores de dos meses para evitar la emergencia de cepas resistentes, excepto en regiones con alta resistencia a TMS o ante efectos indeseables de otros antibióticos (p. ej., intolerancia digestiva a la nitrofurantoína).

No se recomienda la alternancia automática de estos antibióticos si el paciente tiene buena evolución y no presenta efectos adversos, ya que podría favorecer el desarrollo de resistencia.

### Otras recomendaciones para prevenir las infecciones urinarias recurrentes

- En niños con control de esfínteres e ITU recurrente debe descartarse en primer lugar la disfunción vesicointestinal (ver el apartado sobre situaciones especiales).
- Asegurar la higiene perineal adecuada con jabones neutros. Si bien no hay evidencia científica, se debe desalentar el uso del bidé en estos pacientes.
- Descartar hipercalciuria: cada vez hay mayor evidencia de la correlación entre la hipercalciuria idiopática y las ITU recurrentes. El mecanismo no está en claro, pero su diagnóstico y tratamiento podrían disminuir los episodios de ITU.<sup>47</sup>
- Parasitosis: la migración del *Enterobius vermicularis* del área perianal al área periuretral podría acarrear bacterias como *E. coli*; por este motivo, existen algunos reportes que recomiendan descartar oxiuriasis en ITU recurrentes sin otra causa que las justifique.<sup>48</sup>
- Extracto de arándano: se ha planteado en ITU recurrente como tratamiento complementario, dado que contiene moléculas (proantocianidinas) que inhiben la adherencia de las bacterias al uroepitelio. En pediatría aún no hay evidencia de la eficacia del arándano para prevenir los episodios de ITU.<sup>45,49,50</sup>
- Probióticos: al momento actual no hay suficiente evidencia de los beneficios del uso en ITU recurrente en pediatría.<sup>45</sup>
- ITU recurrente y fimosis: los lactantes con fimosis tienen mayor riesgo de ITU.<sup>51</sup> Se ha demostrado que los uropatógenos colonizan sin dificultad la superficie mucosa no queratinizada del glande. La queratinización suele ocurrir cerca del año de vida, lo que coincide con la disminución de incidencia de ITU a esa edad.<sup>10</sup> Por otro lado, la resolución de la fimosis acelera el proceso de queratinización. Así, el uso de crema esteroidea tópica (valerato de betametasona al 0,1 %) <sup>52,53</sup> o la circuncisión disminuirán significativamente el riesgo de ITU en estos niños.<sup>54</sup>

Por todo esto, en varones con ITU recurrente y fimosis es imperativo el examen del prepucio. En menores de 12 meses con ecografía renovesical normal, considerar el trata-

miento tópico de la fimosis con betametasona. Evaluar la circuncisión en niños con ITU recurrentes y uropatía asociada, y en aquellos sin uropatía, pero sin respuesta al corticoide tópico.

## INFECCIÓN URINARIA EN SITUACIONES ESPECIALES

### Disfunción vesicointestinal

Se la define como una combinación de alteraciones funcionales de la vejiga y el intestino en niños que no usan pañales o que están entrenados para ir solos al baño. Se caracteriza por síntomas y signos urinarios bajos y otros atribuibles a constipación crónica: incontinencia de orina, urgencia miccional, hábito y posturas retencionistas, disuria y/o vaciamiento miccional infrecuente, deposiciones escasas, defecación dolorosa, encopresis, palpación de masa abdominal y/o fisura anal.<sup>55</sup>

Es importante considerar esta entidad, dado que es la causa más frecuente de ITU recurrente en niños con control de esfínteres sin alteración estructural de la vía urinaria. Además, aproximadamente el 50 % de los niños con RVU presenta disfunción vesicointestinal y esta asociación puede ser la causa del fracaso del tratamiento quirúrgico o endoscópico.

Con respecto al mecanismo de acción, la constipación parece tener un papel más importante en la disfunción del tracto urinario. El recto completamente ocupado comprime la pared posterior de la vejiga, causa inestabilidad del detrusor y desencadena una obstrucción mecánica. La retención fecal comienza lentamente y, como el recto-sigmoides se acomoda y empieza a dilatarse, su eficiencia contráctil se compromete. El estacionamiento de materia fecal comprime extrínsecamente a la vejiga, por lo que la capacidad de esta para distenderse al máximo comienza a restringirse. Como resultado, las porciones de la pared vesical que están sujetas a una compresión extrínseca comienzan a estirarse en su lado epitelial o mucoso. Los receptores de estiramiento responden con contracciones no inhibidas más urgencia y/o incontinencia de orina. Por último, el residuo posmiccional facilita la colonización bacteriana y puede causar una ITU.

Se deben recabar antecedentes de:

- Vaciamiento vesical: si es completo o si deben recurrir a maniobras de presión ab-

dominal y si no logran apoyar los pies en el piso cuando orinan (ya que esto impide la relajación del piso pélvico provocando vaciamiento vesical incompleto).

- Características del chorro miccional en los varones: si es entrecortado, si deben realizar fuerza para iniciarlo y si hay presencia de goteo de orina o escapes diurnos.
- Hábito de higiene perineal luego de orinar en las niñas.
- Tipo de dieta: si se incluyen abundantes fibras.
- Otros signos a tener en cuenta: incontinencia diurna, reverencia de Vincent (niña que repentinamente junta los muslos, se agacha cruzando las piernas y con el talón de un pie aprieta contra su periné), sostener los genitales, posición de cuclillas durante la micción.

La evaluación requiere de un examen abdominal, genital y de columna completos, en búsqueda de distensión vesical, irritación vulvar por ropa interior persistentemente húmeda, disrafismos (ocultos o no), impactación fecal y fisura anal.

En cuanto a los estudios por imágenes, son de mucha utilidad la radiografía simple de abdomen para evaluar constipación y la ecografía renal y de vías urinarias premiccional y posmiccional. En la ecografía, la presencia de residuo posmiccional patológico y/o el diámetro de la ampolla rectal mayor de 3 cm (signo de constipación crónica) son muy sugestivos de disfunción vesicointestinal.<sup>55</sup>

Por último, la principal herramienta para el diagnóstico consiste en la confección de un diario miccional durante al menos 2 días, donde los cuidadores consignarán:

- Frecuencia de micciones (si son muy frecuentes o muy espaciadas).
- Volumen de orina de cada micción.
- Volumen de ingesta de líquido.
- Episodios de incontinencia de orina diurna y/o enuresis.
- Características de las deposiciones (según la escala de heces de Bristol) y presencia de encopresis.

En cuanto al tratamiento, el objetivo primario es mejorar la función vesical a través de reeducación y modificación de hábitos.

Se deben recomendar:

- Micciones frecuentes, cada 3 a 4 horas.
- Asegurar vaciado vesical completo.

- Ingesta de líquidos abundante.
- Tratar la constipación.
- Asegurar la postura adecuada en el inodoro: al sentarse, el niño debe apoyar ambos pies en el piso. Si no lo logra, se puede colocar un soporte sobre el cual pueda apoyar los pies y así lograr relajar la musculatura de la pelvis.
- Si persisten los episodios de ITU, sería recomendable mantener la profilaxis antibiótica hasta que se corrija la disfunción.

Si con estas medidas la disfunción no mejora, puede indicarse rehabilitación del piso pélvico (*biofeedback*), terapia que permite corregir el mal hábito miccional adquirido.<sup>23</sup> Con el monitoreo de la actividad muscular perineal a través de electromiografía, se le enseña al niño a controlar voluntariamente los músculos del piso pelviano y relajar el esfínter durante la micción, a través de un feedback visual o auditivo. No es posible realizarlo en el niño pequeño, pues se requiere de cierta capacidad de entendimiento, concentración y motivación.

### Infeción urinaria en el recién nacido

La ITU es la afección bacteriana más común en recién nacidos (RN) febriles. En el RN a término ocurre con más frecuencia después de la segunda o tercera semana de vida. En los niños prematuros puede manifestarse desde la primera semana.<sup>56</sup>

### Etiología

La *E. coli* es el agente etiológico más frecuente, seguido por especies de *Enterobacter* y *K. pneumoniae* y, con menor frecuencia, por *P. aeruginosa*, enterococos, estreptococos del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* y *K. oxytoca*.

En RN prematuros e internados, los microorganismos aislados con más frecuencia son los estafilococos coagulasa negativo y la *Klebsiella*; con menor frecuencia se aísla *E. coli*.<sup>57</sup>

La ITU por hongos, principalmente especies de *Candida*, suele tener origen nosocomial. También es frecuente en prematuros y particularmente en quienes pesan <1000 gramos al nacer.

### Factores de riesgo

Hay un fuerte predominio de varones en las ITU neonatales, que probablemente se asocie con la presencia de anomalías del tracto urinario, en

especial RVU. Existe también relación con historia materna de ITU, rotura prematura de membranas y exposición materna a antibióticos.

Los RN, especialmente los prematuros, tienen más riesgo de urosepsis debido a la mayor susceptibilidad, la hospitalización prolongada y múltiples intervenciones, así como al uso de catéteres intravenosos y exposición a múltiples antibióticos. La colonización bacteriana de la piel, principalmente el prepucio en varones no circuncisos, es otro factor contribuyente.

### Mecanismo fisiopatológico

En los RN de término con malformación de la vía urinaria, las ITU se producen, en su mayoría, por vía ascendente, a diferencia de los prematuros, donde la vía principal es la hematógena.

### Manifestaciones clínicas

Son difíciles de diferenciar de la sepsis neonatal debido a la inmadurez neurológica y a síntomas inespecíficos asociados. Se puede observar rechazo o intolerancia alimentaria, letargia, vómitos, diarrea, irritabilidad, fiebre, hipotermia, hipoglucemia, distensión abdominal, bradicardia, taquipnea, ictericia prolongada (aumento de bilirrubina a predominio directo), cianosis y falta de aumento de peso. En los RN de pretérmino también son frecuentes las apneas y la hipoxia.<sup>57</sup>

Se recomienda solicitar un ionograma sérico, ya que por el daño tubular secundario a la infección puede presentarse, excepcionalmente, resistencia a la aldosterona (pseudohipoaldosteronismo), cuadro caracterizado por hiperpotasemia, hiponatremia y niveles elevados de aldosterona.<sup>43</sup>

### Tratamiento

Se iniciará con antibióticos de amplio espectro por vía IV tan pronto como el cultivo y otros estudios de laboratorio sean realizados. Se sugieren como esquemas iniciales: ampicilina y gentamicina o ampicilina y cefotaxime, con atención a la sensibilidad para el organismo aislado. Las dosis son las mismas que las empleadas para la sepsis y se calculan según el peso y la edad cronológica (*Tabla 8*).<sup>57</sup>

Dado el riesgo elevado de bacteriemia asociada a la ITU, no hay trabajos que apoyen el inicio de antibióticos por VO. En casos de ITU no complicada, la duración del tratamiento suele ser de 10-14 días. Existen situaciones especiales en las que se puede

rotar a la VO luego de 2 a 3 días de antibióticos por vía IV, para completar el tratamiento en forma ambulatoria.<sup>58,59</sup>

No se aconseja repetir el urocultivo durante o después del tratamiento, a menos que se presente sospecha clínica de falta de respuesta o recurrencia de la infección.

### Infección urinaria y vejiga neurogénica

La ITU en pacientes con vejiga neurogénica tiene una morbilidad elevada, con mayor riesgo de desarrollo de sepsis. El vaciado vesical incompleto, la disfunción intestinal asociada y los cateterismos frecuentes, sumados a los estudios invasivos que se realizan en estos niños, son factores predisponentes. También tiene relación la alteración en la inmunidad local que conlleva mayor colonización bacteriana de la zona perineal y uretral.<sup>60,61</sup>

Las recurrencias de las pielonefritis se asocian con lesión renal y progresión al fallo renal crónico.

La vía más frecuente de infección se asocia con el cateterismo intermitente, que predispone a la colonización bacteriana de la vejiga. El 70 % de las muestras de orina de estos pacientes tiene colonización bacteriana con recuentos de más de 10 000 UFC/ml y sólo el 5 % de ellos tendrán signos y síntomas compatibles con ITU.<sup>62</sup>

Los síntomas de ITU pueden ser muy diferentes

a los de los pacientes sin vejiga neurogénica. A menudo, los síntomas típicos como fiebre o disuria están ausentes. Los síntomas de sospecha son aumento de la incontinencia, aumento de la espasticidad, disminución de la capacidad de la vejiga, malestar general o desregulación autonómica.<sup>62</sup>

La dificultad para diferenciar una ITU de una bacteriuria asintomática constituye un desafío y puede llevar al sobretratamiento, con el consiguiente riesgo de favorecer el desarrollo de bacterias multirresistentes. Por esto, se resalta que la bacteriuria asintomática no debe ser tratada.

Madden-Fuentes y cols.,<sup>63</sup> proponen, en su revisión sistemática, un acercamiento al diagnóstico de ITU en niños con vejiga neurogénica con base en la presencia conjunta de los siguientes tres parámetros:

- >100 000 UFC/ml de un solo microorganismo en muestras tomadas por cateterismo vesical.
- > 10 leucocitos por campo de alta resolución en el sedimento urinario.
- Dos o más de los siguientes síntomas y signos: fiebre, dolor abdominal, dolor lumbar, dolor al realizar el cateterismo o al orinar u orina turbia o maloliente.

La mayoría de las infecciones están causadas por microorganismos gramnegativos, principalmente E.

**Tabla 8.** Tratamiento de Infección urinaria en el recién nacido según el peso y la edad cronológica

Peso (g)	Edad (días)	Fármaco y dosis
>2000	≤7	Ampicilina: 50 mg/kg/dosis cada 8 h + gentamicina: 4 mg/kg/dosis cada 24 h
	>7	Ampicilina: 50 mg/kg/dosis cada 6 h + gentamicina: 4 mg/kg/dosis cada 24 h
≤2000	≤7	Ampicilina: 50 mg/kg/dosis cada 12 h + gentamicina: 5 mg/kg/dosis cada 48 h
	>7 (ITU adquirida en la comunidad)	Ampicilina: 50 mg/kg/dosis cada 8 h + gentamicina: 4 mg/kg/dosis cada 36 h

ITU: infección del tracto urinario.

Fuente: O' Donovan D.<sup>57</sup>



coli y, con menos frecuencia, *Proteus*, *Klebsiella* o *Pseudomonas*.

El tratamiento dependerá del microorganismo y su sensibilidad; la vía de administración se decide según el estado general del paciente. La duración oscilará entre 7 a 14 días.

La causa más frecuente de las ITU reiteradas en estos pacientes es el vaciado inadecuado de la vejiga, por lo que se deben revisar:

- Técnica y cumplimiento del cateterismo intermitente: evaluar la necesidad de un reentrenamiento.
- Calibre y tipo de sonda según la edad del paciente.
- Número de cateterismos por día.
- Cartilla miccional: en ella se constatarán el volumen, los horarios y la presencia o no de continencia.
- Tipo y dosis de medicación anticolinérgica en quienes la reciben.
- Tipo y cantidad de aporte hídrico diario.
- Adherencia al tratamiento antibiótico en quienes reciben profilaxis.
- Eventual indicación de lavados vesicales diarios para disminuir el moco del parche de la ampliación en quienes tienen cirugía de ampliación y/u ostoma continente (técnica de Mitrofanoff).

### **Infección urinaria en el paciente con trasplante renal**

La ITU es la complicación infecciosa bacteriana más frecuente en pacientes pediátricos con trasplante renal, en especial aquellos con diagnóstico de anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias (CAKUT, por su sigla en inglés).<sup>64</sup>

Se presenta entre el 15 al 33 % de los niños con trasplante renal, aunque en los niños con trasplante y CAKUT la incidencia puede ser hasta del 50 %.<sup>65</sup> La frecuencia es mayor en los primeros seis meses postrasplante y el microorganismo aislado con mayor frecuencia es la *E. coli*.

### **Factores de riesgo<sup>66</sup>**

- Causas urológicas de ERC, sobre todo aquellos con diagnóstico de válvulas de uretra posterior y vejiga neurogénica.
- Antecedente de ITU pretrasplante.
- Uso de sondas o catéteres permanentes en la vía urinaria.

El tratamiento deberá realizarse inicialmente en forma empírica, considerando la sensibilidad antibiótica local de los gérmenes más frecuentes. Se recomienda chequear la función renal en todos los trasplantados renales con pielonefritis, y si se compromete el filtrado glomerular se requerirá internación y tratamiento antibiótico parenteral.

En general, se considera que las ITU post trasplante no afectan la sobrevida a largo plazo del injerto renal. Sin embargo, frecuentemente producen caída del filtrado glomerular durante el episodio agudo, que vuelve a sus niveles basales luego del tratamiento adecuado.<sup>67,68</sup>

El uso de profilaxis antibiótica es controvertido, dado que no ha demostrado disminuir la incidencia de ITU.

El equipo de trasplante debe ser contactado ante la presencia de ITU febril en estos pacientes.

**Infección urinaria de origen fúngico:** Es una entidad infrecuente que puede presentarse en recién nacidos y en otros huéspedes inmunocomprometidos, especialmente cuando presentan factores de riesgo asociados: cuerpo extraño en vía urinaria (sonda, catéter), nutrición parenteral, internación prolongada o uropatía obstructiva.<sup>69</sup>

*Candida albicans* es la principal responsable de este tipo de infección. Con menor frecuencia pueden detectarse otras especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*.

Las vías hematógena y ascendente son los dos mecanismos por los que estas cepas pueden alcanzar la vía urinaria.

### **Formas de presentación**

**Funguria asintomática:** refleja la colonización fúngica de la vejiga, es la forma más frecuente y en general presenta resolución espontánea. Rara vez requiere tratamiento, excepto cuando se sospecha de un alto riesgo de diseminación: presencia de neutropenia, recién nacidos de muy bajo peso al nacer o en casos de manipulación reciente del tracto urinario. En niños con trasplante renal, sólo se considerará el tratamiento en casos especiales (ej. presencia de un catéter en la vía urinaria).

**Cistitis fúngica:** se manifiesta por disuria, aumento de la frecuencia miccional y malestar suprapúbico. Algunos pacientes pueden no presentar síntomas, lo que la hace difícil de diferenciar de la

funguria asintomática. El tratamiento antifúngico debe sostenerse por 14 días, siendo el fluconazol, el fármaco de elección.

**Pielonefritis fúngica:** puede desencadenarse a punto de partida de una siembra hematógena, caracterizándose por múltiples micro-abscesos en ambos riñones en el contexto de una candidiasis diseminada. También puede ser secundaria a una infección ascendente en pacientes con obstrucción de la vía urinaria. La infección ascendente suele ser unilateral y se desarrolla de forma más insidiosa que la infección hematógena.

Los síntomas de la pielonefritis por *Candida* son similares a los de la pielonefritis bacteriana: fiebre, escalofríos, dolor en el flanco y disuria. Al igual que en la cistitis, el tratamiento debe mantenerse por dos semanas con fluconazol u otro antifúngico dependiendo del resultado del cultivo.

**Bola fúngica:** está conformada por masas de hifas detectadas en el riñón, que se evidencian en estudios de imágenes. Las mismas pueden crecer y obstruir el sistema colector, requiriendo la extracción quirúrgica o el drenaje percutáneo. El tratamiento antifúngico debe sostenerse hasta que se haya extirpado la bola de hongos y los síntomas se hayan resuelto.<sup>70</sup>

En la *Tabla 9* se detallan las dosis de drogas antifúngicas<sup>71</sup> de uso más frecuente. Dado que las ITU fúngicas suelen presentar evolución tórpida y lenta respuesta al tratamiento, estos niños requieren del manejo interdisciplinario.

## CONCLUSIONES

Las presentes guías fueron elaboradas para brindar una actualización en el diagnóstico y manejo de la infección urinaria en pediatría. Algunos de los tópicos tratados, en especial los referidos a la indicación de estudios de imágenes y al uso de profilaxis antibiótica, continúan siendo controversiales debido a la ausencia de suficiente evidencia científica. Es probable que en el futuro cercano surjan nuevos estudios que ayuden a esclarecer las controversias actuales.

## REFERENCIAS

1. Comité de Nefrología. Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria. Arch Argent Pediatr. 2015; 113(6):579-81.
2. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. J Pediatr. 1994; 124(4):513-9.
3. Shaikh N, Osio VA, Wessel CB, Jeong JH. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in children: a meta-analysis. J Pediatr. 2020; 217:110-7.e4.
4. Wettergren B, Jodal U. Spontaneous clearance of asymptomatic bacteriuria in infants. Acta Paediatr Scand. 1990; 79(3):300-4.
5. Alarcón Alacio MT, Justa Roldán ML. Bacteriuria asintomática. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014; 1:109-17.

**Tabla 9.** Tratamiento de la infección urinaria de origen fúngico

Fármaco	Dosis recomendada	Dosis máxima
Anfotericina B	0,75-1,5 mg/kg/día c/24 h	50 mg/día
Anfotericinas lipídicas	3-5 mg/kg/día c/ 24 h	
Fluconazol	6-12 mg/kg/día c/12-24 h	800 mg/día
Itraconazol	10 mg/kg/día c/12-24 h	400 mg/día
Voriconazol	IV: 4-7 mg/kg/cada 12 h VO: <40 kg: 100 mg c/12h; >40 kg: 200 mg c/12 h	800 mg/día
Caspofungina	Dosis de carga: 70 mg/m <sup>2</sup> /día el primer día, luego: 50 mg/m <sup>2</sup> /día cada 24 h	70 mg/día

VO: vía oral, IV: intravenoso.

Fuente: Epelbaum C. Medicina Infantil. 2014.

6. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90(6):400.e1-9.
7. Hevia Juricic P, Alarcón Ortiz C, González C, Nazal V, Rosati MP. Recomendaciones sobre diagnóstico, manejo y estudio de la infección del tracto urinario en pediatría. Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría: Parte 1. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91(2):281-8.
8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management*. London: RCOG Press; 2007.
9. Millner R, Becknell B. Urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66(1):1-13.
10. Fussell E, Kaack M, Cherry R, Roberts J. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol*. 1988; 140:997-1001.
11. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in children: epidemiology and risk factors. [Acceso: 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors>
12. Roberts K, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011; 128(3):595-610.
13. Shah A, Cobb B, Lower D, Shaikh N, et al. Enhanced versus automated urinalysis for screening of urinary tract infections in children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 3(3):272-5.
14. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr*. 2020; 109(2):236-47.
15. Diviney J, Jaswon MS. Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(7):1697-708.
16. Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl F. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48(8):659-64.
17. Kaufman J. How to... collect urine samples from young children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020; 105(3):164-71.
18. Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, Pérez Seoane B, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013; 98(1):27-9.
19. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2021. [Acceso: 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-infants-and-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis>
20. Delgado Mallen P. Infecciones del Tracto Urinario. *Nefrología al Día*. 2019. [Acceso: 19 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/255>
21. Lashkar M, Nahata M. Antimicrobial pharmacotherapy management of urinary tract infections in pediatric patients. *J Pharm Technol*. 2018; 34(2):62-81.
22. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection. A meta-analysis with individual patient Data. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(10):893-900.
23. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(3):663-74.
24. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: acute management, imaging, and prognosis. UpToDate. 2021. [Acceso: 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-infants-older-than-one-month-and-young-children-acute-management-imaging-and-prognosis>
25. Ceballos A, Falaschi A (Coord). *Antibióticos en Pediatría*. En: Russ C, Ellis A (Coord). *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4ta ed. Buenos Aires: Fundación Sociedad Argentina de Pediatría; 2012. Págs.835-46.
26. Kaufman J, Temple-Smith M, Sancí L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*. 2019; 3(1):e000487.
27. Okarska-Napierała M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging- Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol*. 2017; 13(6):567-73.
28. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines

- on urinary tract infections in children *J Pediatr Urol.* 2021; 17(2):200-7.
29. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola C, Caccamo M, et al. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr.* 1994; 124(5 Pt 1):726-30.
  30. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr.* 2012; 101(10):1018-31.
  31. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2011; 128(5):840-7.
  32. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2010; 126(6):1084-91.
  33. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(10):949-52.
  34. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, et al. RIVUR Trial Investigators. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(1):54-61.
  35. Comisión Europea Protección Radiológica. Guía Orientativa de Justificación en Diagnóstico por la Imagen. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia; 2008. [Acceso: 30 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Docs/Profesional/Boa-PracticaClinica/Guia%20Orientativa%20diagnostico%20por%20imagen.pdf>
  36. Albillos Merino JC, Mitjavila Casanovas M, Espino Hernández M. Las técnicas de imagen en el estudio de las enfermedades nefrológicas. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:241-69.
  37. Sager C. Adaptación en español de la "Guía de enuresis monosintomática". *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(6):s92-108.
  38. Fernández Fernández M, Cabrera Sevilla JE. Trastornos miccionales y enuresis en la infancia. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:119-34.
  39. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014; 370(25):2367-76.
  40. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet.* 2020; 395(10237):1659-68.
  41. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics.* 2009; 124(1):23-9.
  42. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 2014; 19(6):315-25.
  43. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015; 67(3):546-58.
  44. Williams G, Craig JC. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22(1):72-6.
  45. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, et al. KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology.* 2015; 20(2):55-60.
  46. Mattoo T, Greenfield P. Management of vesicoureteral reflux. UpToDate. 2021. [Acceso: 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-vesicoureteral-reflux/print>
  47. Nacaroglu H, Demircin G, Bülbül M, Erdogan O, et al. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. *Ren Fail.* 2013; 35(3):327-32.
  48. Kropp K, Cichocki G, Bansal N. Enterobius vermicularis (pinworms), introital bacteriology and recurrent urinary tract infection in children. *J Urol.* 1978; 120(4):480-2.
  49. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(3):340-6.
  50. Durham S, Stamm P, Eiland L. Cranberry products for the prophylaxis of urinary tract infections in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2015; 49(12):1349-56.
  51. Craig J, Knight JF, Sureshkumar P, Mantz E, Roy LP. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr.* 1996; 128(1):23-7.
  52. Moreno G, Corbalán J, Peñaloza B, Pantoja T. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (9):CD008973.
  53. Chen C, Satyanarayan A, Schlomer BJ. The use of steroid cream for physiologic phimosis in male infants with a history of UTI and normal renal ultra-

- sound is associated with decreased risk of recurrent UTI. *J Pediatr Urol.* 2019; 15(5):472.e1-6.
54. Bader M, McCarthy L. What is the efficacy of circumcision in boys with complex urinary tract abnormalities? *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(12):2267-72.
  55. Yang S, Chua ME, Bauer S, Wright A, et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(12):2207-19.
  56. Lai A, Rove KO, Amin S, Vricella G, Cople D. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Premature and Term Infants. *Neoreviews.* 2018; 19(6):e337-48.
  57. O'Donovan D. Urinary tract infections in neonates. UpToDate. [Acceso: 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-neonates>
  58. Corrales Magín E, García-García JJ, Zambudio Sert S, Gené Giral A, Luaces Cubeslls C. Efficacy of short-term intravenous antibiotic in neonates with urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23(2):83-6.
  59. Keij FM, Kornelisse R, Hartwig N, Reiss I, et al. Oral antibiotics for neonatal infections: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(11):3150-61.
  60. McKibben MJ, Seed P, Ross S, Borawski KM. Urinary Tract Infection and Neurogenic Bladder. *Urol Clin North Am.* 2015; 42(4):527-36.
  61. Dinh A, Davido A, Duran C, Gaillard J, et al. Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder. *Méd Mal Infect.* 2019; 49(7):495-504.
  62. Pascuali P, Sevesi M, Elias Costa C. Diagnóstico de infección urinaria en pacientes con vejiga neurogénica que practican cateterismo intermitente limpio. *Rev Hosp Niños BAires.* 2012; 54(246):122-9.
  63. Madden-Fuentes RJ, McNamara ER, Lloyd JC, Wiener JS, et al. Variation in definitions of urinary tract infections in spina bifida patients: a systematic review. *Pediatrics.* 2013; 132(1):132-9.
  64. Weigel F, Lemke A, Tönshoff B, Pape L, et al. Febrile urinary tract infection after pediatric kidney transplantation: a multicenter, prospective observational study. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(6):1021-8.
  65. Monteverde ML, Paz M, Ibáñez JP, Chaparro AB, et al. Kidney transplantation in children with CAKUT and non-CAKUT causes of chronic kidney disease: Do they have the same outcomes? *Pediatr Transplant.* 2020; 24(8):e13763.
  66. Silva A, Rodig N, Passerotti CP, Recabal P, et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J Urol.* 2010; 184(4):1462-7.
  67. Esezobor CI, Nourse P, Gajjar P. Urinary tract infection following kidney transplantation: frequency, risk factors and graft function. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(4):651-7.
  68. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Effects of urinary tract infection on outcomes after renal transplantation in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(1):100-6.
  69. Stamos JK, Rowley AH. Candidemia in a pediatric population. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(3):571-5.
  70. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 2009; 123(5):1360-8.
  71. Epelbaum C. Antifúngicos en pediatría. Estado actual. *Med Infant.* 2014; 21(2):163-9.



# A CLASSIFICATION FOR PRIMARY PODOCYTE DISORDERS

H. William Schnaper<sup>a</sup>, Jeffrey B. Kopp<sup>b</sup> and Laura Barisoni<sup>c</sup>

## ABSTRACT

Our current clinical approach to minimal change disease, diffuse mesangial sclerosis, focal segmental glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy is characterized by heterogeneity of outcome, suggesting that these morphologic diagnoses include multiple etiologies in each group. To address this problem, the authors have proposed a taxonomy for diagnosing these diseases, based not only on histology, but also on such information as genetics and etiology of the disease (if known). Together, these disorders represent the primary podocytopathies in that they all initiate with podocyte dysfunction that results in proteinuria. The present article summarizes the structure of this taxonomy and indicates how it can be used and expanded to accommodate new information and to help inform the clinical care of patients.

The accurate analysis and categorization of the nephrotic disorders is essential for both choosing the appropriate treatment and evaluating the efficacy of that treatment. Numerous attempts have been made to determine an ideal approach to tissue diagnosis. Each has its strengths, yet each also is imperfect, unable to account for heterogeneity of outcome or subtle differences between diagnoses. This article describes a recent effort by the authors to develop a new system for classifying one group of these disorders,<sup>1,2</sup> the pri-

mary podocytopathies. These diseases all have their origin in podocyte dysfunction, and are characterized by albuminuria and the absence of inflammatory or systemic diseases that could account for podocyte damage. They include what have traditionally been called minimal change nephrotic syndrome (MCNS), diffuse mesangial sclerosis (DMS) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). The group does NOT include diseases such as glomerulonephritis (acute glomerulonephritis, membranous nephropathy or membranoproliferative glomerulonephritis), lupus nephritis or diabetic nephropathy, since these are disorders of immune complex formation, widespread inflammation and/or systemic disease.

## TRADITIONAL CONCEPTS OF THE PODOCYTE DISORDERS

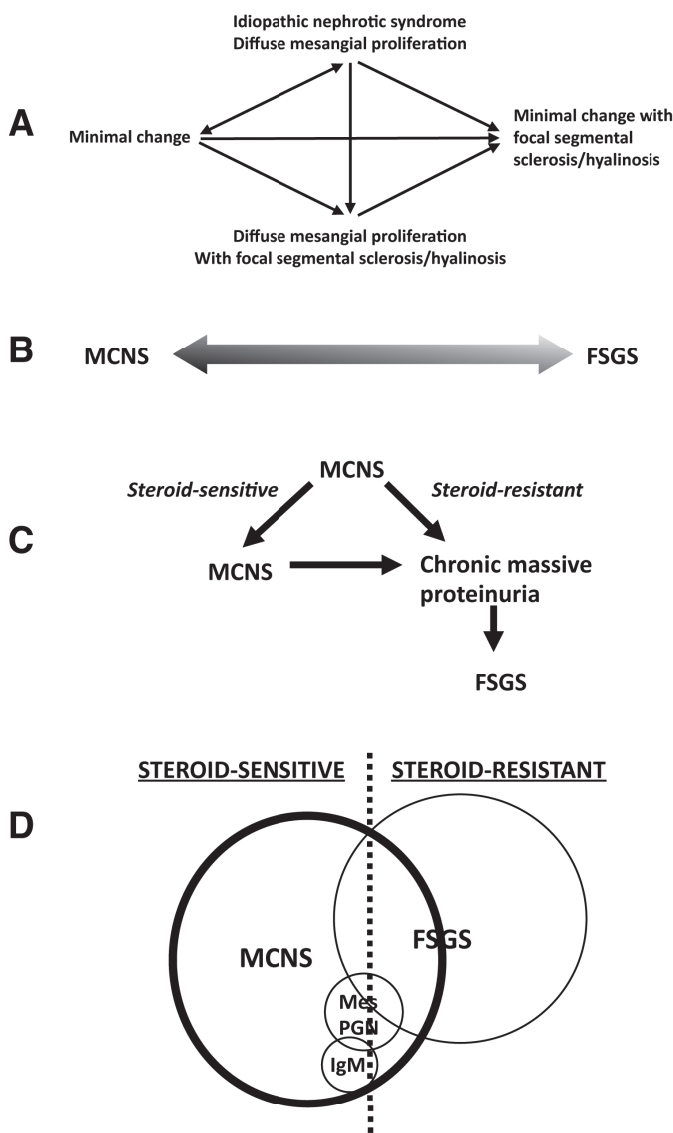
Historically, the relationship among the primary podocytopathies has been an issue of some controversy. In 1971, Habib and Kleinknecht<sup>3</sup> used pathological criteria to develop a schema suggesting that the diagnosis could change under varying conditions (*Figure 1.A*). Thus, a patient could develop MCNS that could change into FSGS, or the reverse could occur. At least, it seemed to clinicians that these diseases might exist on a continuum (*Figure 1.B*).

However, while anecdotally clinicians reported cases where apparent MCNS, at times initially steroid-sensitive, became steroid-resistant and progressed to FSGS, few cases were observed where FSGS appeared to “convert” to MCNS. This suggested that FSGS was not readily reversible, and that severe, unremitting proteinuria was the critical pathogenic mechanism<sup>4</sup> (*Figure 1.C*).

On the other hand, some cases of steroid-resistant minimal change disease have persisted for years

- a. Division of Kidney Diseases, Department of Pediatrics, Northwestern University Feinberg School of Medicine, and Ann & Robert H. Lurie Children’s Hospital of Chicago, USA.
- b. Kidney Disease Section, NIDDK, NIH, Bethesda, MD, USA.
- c. Department of Pathology, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, USA.

Figura I.A, I.B, I.C, I.D



**Figure I.** Historical views seeking to define the relationship among entities that we now consider to be primary podocytopathies. A, In the 1970's, it was proposed that the lesions were largely interchangeable and could progress or revert over time. B, Subsequent thinking generally saw a continuum between minimal change disease and FSGS. C, The observation that heavy proteinuria was associated with progression and that the ability to prevent proteinuria was associated with favorable outcome suggested that FSGS was a manifestation of failure to induce remission. D, While it was clear that heavy proteinuria is a risk factor for progression, genetic data and clinical experience suggested that there are two critical outcomes: steroid-sensitive patients generally did well and steroid-resistant patients usually progressed. Thus, many diseases might cause one of several histological patterns, with the critical determinant being the functional one of steroid resistance. In this diagram, patients with primary podocytopathy are included within the circle with a bold outline. Note that none of these models easily fit current clinical and biological data.

**Figure I.A** is adapted from Habib R and Kleinknecht C: The primary nephrotic syndrome in childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. In: Pathology Annual. edited by SOMERS, S. C., New York, Appleton-Century Crofts, 1971, pp 417-474.; and I.D. is reproduced with permission from Schnaper HW: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol, 23: 183-193, 2003.

without developing glomerulosclerosis. Thus in some cases heavy proteinuria may be a reflection of disease severity, rather than a cause of progression. In these cases, the fact that the prognosis is more favorable when the urine protein decreases with therapy<sup>5,6</sup> could reflect the responsiveness of the underlying disease to treatment, with the reduction in proteinuria being an indication of that response.

In a schema proposed by Schnaper and Robson in 1985 and modified by Schnaper and Kopp in 2003,<sup>7</sup> the main criterion for distinguishing among the podocyte diseases was sensitivity or resistance to steroids. In the Venn diagram shown in *Figure 1.D*, the histopathological criteria represent intersecting subsets, since in some cases several histological findings can be observed. In each case, some patients are steroid-sensitive whereas others are steroid-resistant.

The assumption underlying this approach is that different diseases might present with the same histological pattern, and the critical differentiating factor for disease etiology is response to corticosteroid treatment. In *Figure 1.D*, since the histological findings of FSGS may occur during the progression phases of many kidney diseases, a significant proportion of patients with FSGS secondary to these other diseases are excluded from the diagnosis of primary nephrotic syndrome.

## A TAXONOMY FOR THE PODOCYTOPATHIES

It became apparent that, although all proposed approaches have some value, none of them are sufficient to accurately categorize these disorders. First, they do not account for the clinical data. None of these models explain how and why patients with similar histopathology might show very different responses to specific treatments. Second, previous descriptions do not account for recent advances in our understanding of the genetics or cell biology of the glomerulus.

Last, the heterogeneity of response to therapy and clinical course within a given category indicates that the morphologic changes defining a given diagnosis may actually represent the common result of different pathogenic mechanisms. For this reason, it is appropriate to consider an alternative way to describe the disorders in these patients.

Such an approach should be inclusive; it should consider histology, function, and genetic informa-

tion; it should be easily modifiable to account for new information in this rapidly changing field; and it should be easy to apply. To address this need, the authors have proposed a taxonomy of the primary podocytopathies. As is the case with more familiar taxonomies of plants and animals, the taxonomy of podocytopathies defines cases according to shared features, provides parallel structure in grouping these features, and permits increasingly broad, hierarchical classifications.

The overarching theme of this taxonomy is the involvement of the podocyte in the absence of classical inflammatory findings or systemic disorders that would account for the occurrence of proteinuria. Proteinuria reflects disruption of the structure or function of the podocyte such that the normal integrity of the glomerular filter is compromised. Subsequent to the identification of the gene for nephrin as the site of the causal mutation in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type,<sup>8</sup> tremendous progress has been made in characterizing how multiple molecules contribute to the stability of the podocyte structure, either internally through the cytoskeleton, externally through interaction between the podocyte foot-processes or with the underlying basement membrane. Many of these molecules have been identified by the fact that their mutation causes podocytopathy, inherited in a Mendelian fashion (*Table 1*). Additional molecules have been identified as functionally regulating podocyte structure, so that changes in their expression provides a clue to their role in specific manifestations of different types of podocytopathy (*Table 2*).<sup>1,9</sup> Review of the roles of these proteins in the pathogenesis of nephrosis is beyond the scope of the present paper, so the reader is referred to the references provided in *Tables 1 and 2* for further discussion.

The proposed taxonomy include four major categories: minimal change nephropathy, (MCN) focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), diffuse mesangial sclerosis (DMS) and collapsing glomerulopathy (CG). These entities are listed and differentiated in *Table 3*. They will be discussed in detail subsequently in this article. Briefly, MCN includes most of what previously has been called minimal change nephrotic syndrome. The designation “nephropathy” is intended to describe a pathologic finding and a disease, rather than the symptom of nephrosis. This brings the name into a parallel construction with the names of the other diseases in this taxonomy. The taxonomic designation of FSGS includes most of the patients

**Table 1. Mutated genes in hereditary forms of podocytopathy**

Onset	Affected gene	Encoded Protein	Function	Pattern of inheritance	Reference
Congenital	NPHS1	Nephrin	Cell-cell adhesion	AR	[18]
	ITGB4*	$\beta$ 4-integrin	Cell-matrix adhesion	AR**	[19]
Infancy-childhood	LAMB2	Laminin $\beta$ 2	Extracellular matrix protein	AR	[20]
	WT1*	Wilms tumor suppressor gene-1	Transcription factor	AD sporadic	[21, 22]
	NPHS2	Podocin	Structural protein	AR	[23]
	PAX2*	Paired homeobox protein-2	Transcription factor	AR	[24]
	PLCE1	Phospholipase C $\epsilon$ 1	Signaling molecule	AR	[20]
	MYO1E	Myosin E1	Cytoskeleton	AR	[25]
	PTPRO (GLEPP1)	Protein tyrosine phosphatase receptor type O	Receptor	AR	[26]
	COQ2, COQ6*	Coenzyme Q	Energy metabolism	AR	[27]
	mtDNA*	Mitochondrial DNA	Energy metabolism	Maternal	[28]
	Adulthood	ACTN4	< actinin-4	Structural protein	AD
CD2AP		CD2-associated protein	Structural protein	AD	[30]
INF2*		Inverted formin-2	Cytoskeletal regulation	AD	[31]
TRPC6		Transient receptor cationic-6	Calcium channel	AD	[32]
mtDNA*		Mitochondrial DNA	Energy metabolism	Maternal	[33]

\*May be syndromic (at least some cases associated with extra-renal manifestations).

\*\*AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant.

Data adapted with permission from Schnaper HW and Kopp JB: Nephrotic syndrome and the podocytopathies: minimal change nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy. In Schrier, RW (ed); Schrier's Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012; pp. 1414-1521.

traditionally described as having FSGS, with the exception of patients with glomerular collapse. For reasons discussed below, we feel that these patients belong in a distinct category. DMS includes a relatively small number of patients who have a histologic diagnosis that is relatively unchanged from previous descriptions of the finding.

It is important to distinguish the present approach from the Columbia classification described by D'Agati and colleagues.<sup>10</sup> That classification is directed toward classifying patients with FSGS and CG based entirely upon an iterative analysis of selected histopathological findings. It has been used for retrospective cohort studies to evaluate outcome based on morphologic criteria. It does not consider

etiologic factors, mechanisms or genetics in arriving at a diagnosis, and heterogeneity of outcomes remains among patients with the same diagnoses.<sup>11</sup>

## SPECIFIC DESCRIPTIONS OF THE PODOCYTOPATHIES

### Minimal change nephropathy

As mentioned above, a slight change in the name for this class is intended to provide an anatomical rather than symptom-based name. There are no morphologic findings other than podocyte effacement in this disease (*Figure 2.A*). The acquired form is classical minimal change disease. Rare hereditary

**Table 2. Markers of podocyte dysregulation in nephrotic syndrome**

Molecule	Change	Reference
Nephrin	Irregularly decreased in MCN, absent in Finnish-type congenital nephrotic syndrome	[34]
Podocin	Decreased in FSGS	[35]
Synaptopodin	Decreased	[17]
Podocalyxin	Absent in FSGS	[36]
GLEPPI	Absent in abnormal podocytes	[36]
$\alpha$ , $\beta$ Dystroglycan	Mislocalized to cytoplasm in MCN	[12]
$\alpha$ 5-integrin	Decreased in FSGS	[37]
WT-1	Decreased in FSGS	[36, 38]
Pax2	Present in abnormal podocytes	[38]
Vimentin	Decreased in sclerotic areas in FSGS and CG	[38]
Cytokeratin	Present in abnormal podocytes in CG	[39, 40]
Ki67	Present in abnormal podocytes in CG	[36]
Cyclin D1	Decreased in abnormal podocytes in CG	[39, 41]
Cyclin E	Increased in abnormal podocytes in CG	[41]
p21	Present in abnormal podocytes in CG	[42]
p27 <sup>kip1</sup> , p57 <sup>kip1</sup>	Decreased except in proliferating podocytes in CG	[17]
P57kip2	Decreased in CG	[43]
CD80	Increased in glomeruli in MCN	[44]
$\alpha_v \beta_3$	Activated in FSGS	[16]
CD151	Mutation decreases podocyte adhesion, possible progression factor in hypertension-related FSGS in mice	[45]

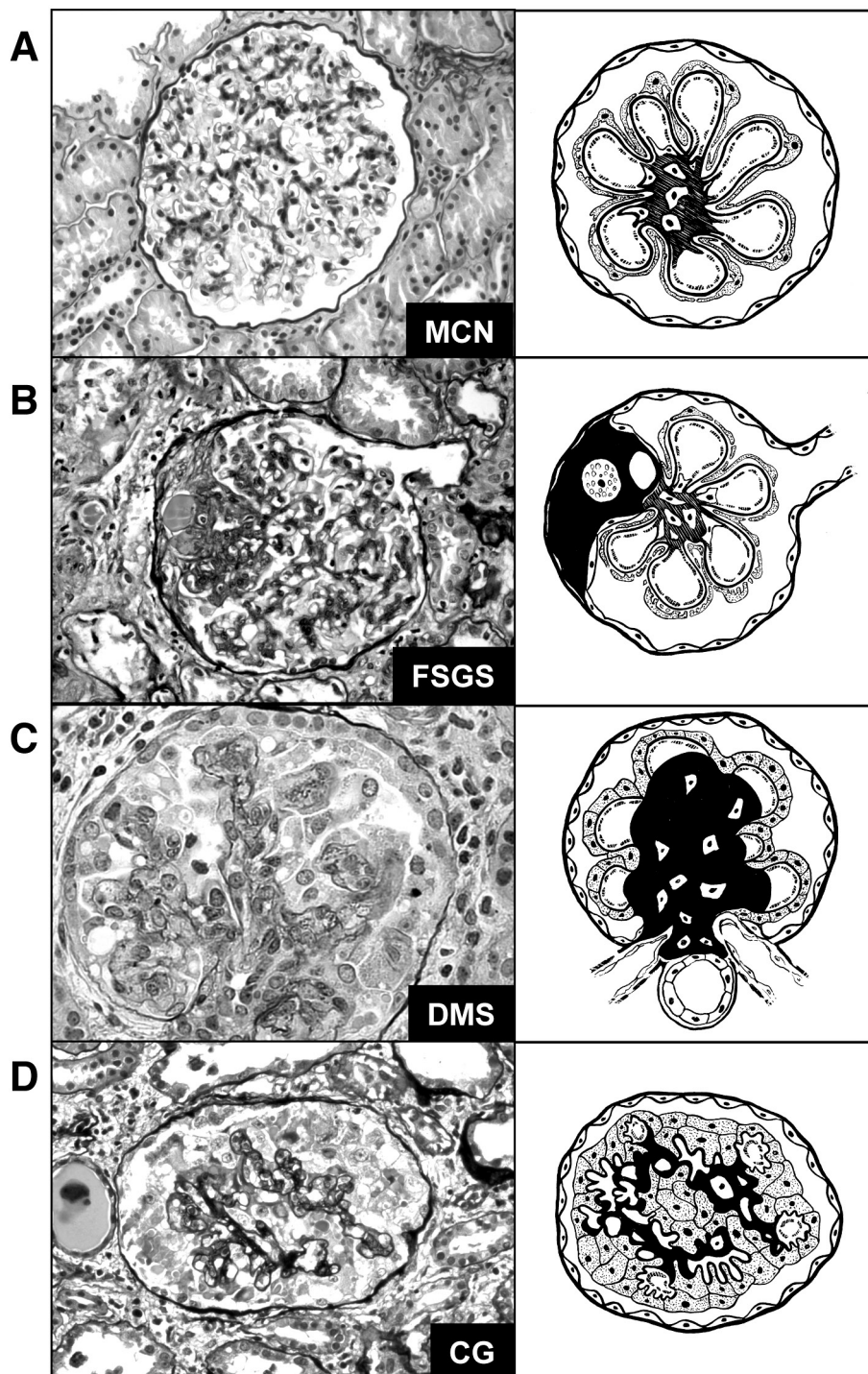
Table adapted with permission from Schnaper HW and Kopp JB: Nephrotic syndrome and the podocytopathies: minimal change nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy. In Schrier, RW (ed); Schrier's Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012; pp. 1414-1521. Additional data are taken from Barisoni, L: Podocyte biology in segmental sclerosis and progressive glomerular injury. Advances in Chronic Kidney Disease, 19 76-83, 2012.

**Table 3. Classification of the podocytopathies**

Designation	Minimal Change Nephropathy	Focal segmental glomerulosclerosis	Diffuse mesangial sclerosis	Collapsing glomerulopathy
Podocyte Pathogenesis	Reorganized foot-process architecture	Engagement of apoptotic pathways	Developmental arrest	De-differentiation or exuberant activity of progenitor cells
Podocyte number	Unchanged	Decreased (podocyte death)	Low rate of podocyte proliferation	Increased podocyte proliferation
Findings on light microscopy	No change from normal	Segmental sclerosis	Mesangial sclerosis	Collapse



Figura 2



**Figure 2:** Histopathology of the four classes of podocytopathy. Microphotograph of a glomerulus illustrating the lesion, on the left, is accompanied by a simplified drawing emphasizing the pattern, on the right. MCN, minimal change nephropathy. FSGS, focal segmental glomerulosclerosis. DMS diffuse mesangial sclerosis. CG, collapsing glomerulopathy. Reprinted with permission from Barisoni L, Schnaper HW and Kopp, JB: A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2: 529-542, 2007.

forms include one associated with PLCE1 mutation and possibly some cases of Finnish-type congenital nephrotic syndrome; these hereditary forms are steroid-resistant. The mechanism of the disease is functional failure of the restrictive component of the glomerular filter. The only biochemical abnormality that has been reported to date is redistribution of  $\alpha$ - and  $\beta$ -dystroglycan, molecules that help to anchor the podocyte to the underlying glomerular basement membrane, from the cell membrane to the nucleus.<sup>12</sup> It is not known whether this finding represents a potential cause or a result of the lesion.

### Focal segmental glomerulosclerosis

FSGS includes podocyte effacement, but its characteristic finding is that of solidification of the glomerular tuft (*Figure 2.B*). There are four etiologies: genetic, idiopathic, adaptive, and medication-associated. As discussed above, genetic FSGS (*Table 1*) has been attributed to mutations in 20 genes, including LAMB2 (congenital); WT1, NPHS2, PAX2, PLCE1 and mitochondrial DNA (mtDNA) (childhood onset); and ACTN4, CD2AP, TRPC6 and mtDNA (adult onset). In idiopathic FSGS, podocyte dysfunction caused by one of several potential but as yet unproven stimuli permits proteinuria. The current hypothesis is that in idiopathic FSGS, podocytes are lost through either detachment from the basement membrane or apoptosis.<sup>13</sup> Because podocytes do not easily enter the cell cycle to proliferate and re-cover the glomerular capillary surface, the resulting denuded glomerular basement membrane forms a synechia with the parietal epithelium. The mechanisms responsible for enhanced matrix accumulation (segmental sclerosis) in the region of podocyte loss and synechia formation remain to be defined. Although podocyte number has not been evaluated for most cases of human genetic FSGS, it is likely that decreased function or lack of an important podocyte protein ultimately leads to podocyte loss in this group of patients as well. Thus, a decrease in the ratio of podocyte number to capillary surface area through the loss of podocytes is characteristic of FSGS.

The term adaptive FSGS is used when patients also have low podocyte-to-capillary surface area, but in this instance the ratio changes because podocyte number remains stable but capillary surface area increases secondary to capillary hypertrophy. The lesion characteristically involves glomerulomegaly. It has been suggested to show less podocyte effacement

than is seen in idiopathic FSGS,<sup>14</sup> although the utility of this distinction for diagnosis is uncertain.<sup>10</sup>

Adaptive FSGS arises from an imbalance between metabolic load, driving increased glomerular perfusion, and glomerular filtration surface area, requiring the glomerulus to adapt to the increased circulatory demand. It is associated with conditions that require high cardiac output and metabolic demand, such as morbid obesity or increased muscle mass and severe, chronic anemia including sickle cell anemia.

It is likely that this adaptive response is the mechanism associated with conditions of reduced nephron number due to intrauterine growth retardation (manifested as low birth weight for gestation age), reduced nephrogenesis (possibly on a genetic basis) and nephron loss where the FSGS lesion is superimposed upon other chronic glomerular or interstitial diseases.<sup>15</sup>

*Medication-associated* FSGS is the fourth and least common FSGS variant, and generally is readily diagnosed. Medications responsible include lithium, interferon alpha, and calcineurin inhibitors. Mechanisms are not well defined, but likely include direct podocyte injury (interferon alpha) and tubulointerstitial injury, leading to adaptive FSGS (lithium).

The proposed taxonomy is flexible and amenable to the inclusion of additional etiologies. For example, Wei and colleagues recently described a potential role for soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in some cases of FSGS.<sup>16</sup> Although the involvement of suPAR in podocyte loss has not been tested directly, if suPAR is found to trigger such loss, a group of patients previously assigned to the idiopathic category could be re-classified as having suPAR-associated FSGS.

One quandary is where in the taxonomy to place APOL1-associated FSGS. Most individuals with two APOL1 renal risk alleles will not develop kidney disease during their lifetime, but perhaps 15% will develop clinically recognized kidney disease. Some develop primary FSGS, adaptive FSGS (most clearly demonstrated for sickle cell anemia-associated FSGS) or primary collapsing glomerulopathy. Others develop HIV-associated collapsing glomerulopathy; it appears that HIV is a potent environmental factor that interacts with APOL1 gene variants. Our current model for the pathogenesis of APOL1 risk variants is that gene expression in the podocyte, glomerular arteriole and/or interlobular artery predisposes the glomerulus to other forms of injury, resulting in di-

verse forms of glomerular disease that may be diagnosed as primary or adaptive FSGS, primary or HIV-associated CG, or arterionephrosclerosis (also termed hypertensive nephrosclerosis, although the pathogenic role of hypertension as the initiating factor is controversial). It remains unclear where in the kidney, and how, ApoL1 expression facilitates glomerular injury. ApoL1 is expressed in the podocyte, and podocyte injury might initiate idiopathic FSGS. ApoL1 is also expressed in the glomerular arteriolar endothelium and, in FSGS, in the arteriolar media, where it might cause vascular malfunction and adaptive FSGS. At present, these ApoL1 disease mechanisms remain entirely speculative.

### Diffuse mesangial sclerosis

DMS presents most often in infancy as a result of mutations of LMB2 (Pierson syndrome) or in early childhood with WT1 or PLCE1 mutation. It is characterized by mild mesangial proliferation and fibrosis but not by segmental scarring (*Figure 2.C*). The glomeruli show increased expression of growth-promoting molecules and dedifferentiation markers such as Pax2 and Ki-67.<sup>17</sup> Podocyte expression of cytokeratin suggests immaturity or arrested differentiation, and the podocytes enter the cell cycle. As a result, there is a slight increase in the number of podocytes. Expression of other podocyte markers such as nephrin, synaptopodin and actinin-4 is preserved.

### Collapsing glomerulopathy

CG, generally the most rapidly progressive form of podocytopathy, was relatively uncommon 20 years ago. It is not clear whether there has been a change in our ability to diagnose this disease, although its association with HIV and other infections suggests that potential triggering factors have increased in incidence as well. The lesion is characterized by marked proliferation of the visceral epithelium, with collapse of the glomerular capillary structure (*Figure 2.D*). Podocytes show increased expression of markers of proliferation, such as Ki-67 and the cyclins. Markers of podocyte-related differentiation, such as synaptopodin, podocalyxin, GLEPP1 and CALLA are lost, whereas developmental markers such as Pax2, cytokeratin and VEGF are re-expressed. These findings are radically different from those of FSGS, where there is a decrease in podocyte number. Recently, the renopoeitic hypothesis of exuberant repair by activation of progenitor cells lining Bowman's capsule has competed

with the dysregulated podocyte phenotype hypothesis to explain the formation of the typical pseudocrescents of CG. Regardless of which hypothesis is more accepted, it is clear that, in contrast to FSGS, CG is a disorder of podocyte proliferation rather than a disorder of podocyte loss.

## ADDITIONAL CONSIDERATIONS IN THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF SPECIFIC LESIONS

Several considerations might be raised in considering this classification. One is how the classification relates to therapy. The major indication of therapy is to lessen proteinuria, since we know that, regardless of the lesion, patients in whom proteinuria responds to treatment have a better prognosis. However, it is likely that, as our understanding of the cell biology improves, treatments can be more effectively directed at specific causes of the lesion. Thus, therapy for FSGS might best be directed toward stabilizing and protecting the podocyte, or toward finding ways to promote podocyte proliferation. In contrast, therapy directed against CG should seek to induce and maintain podocyte differentiation or reduce the proliferative index.

One minor controversy in this taxonomy involves where to assign NPHS1-associated Finnish-type congenital nephrotic syndrome. Patients lack a functionally effective nephrin protein, so, like many cases of genetic FSGS a critical structural gene is lacking or dysfunctional. However, the pathology is clearly not segmental scarring. Instead, patients who survive infancy with their native kidneys intact show mild hypercellularity and mesangial scarring, consistent with DMS. The general clustering of most cases of DMS in the first year of life suggests potential developmental considerations in determining the histology of severe, early podocytopathies.

## APPLYING THE TAXONOMY TO PATIENTS

The advantage of this taxonomy is that it permits a large amount of objective information to be included in a brief description that encompasses biopsy, pa-



tient, genetics and implications. We have proposed that diagnoses be reported describing, in order, available information on tissue diagnosis, important specifics regarding the biopsy, genetic information and clinical data. The status of the diagnosis is indicated, and the final diagnosis involves collaboration among the pathologist, the geneticist and the clinician. Here are some examples:

- A renal biopsy is performed in a 36 year-old patient with hypertension and nephrotic-range proteinuria. The morphologic diagnosis is focal segmental glomerulosclerosis, with mostly perihilar lesions, and mild glomerulomegaly. Genetic screening for APOL1 shows two APOL1 risk alleles. The final diagnosis is APOL1-associated FSGS. This individual is at high risk for progressive loss of renal function; aggressive antihypertensive therapy and probably immunosuppressive therapy is warranted, as these patients show equal responsiveness as other primary FSGS patients (although no randomized trials comparing long term outcome with aggressive vs conservative therapy are available).
- A 16 year-old patient who is 1.7 meters tall and weights 105 kg presents with proteinuria of 1.2 gm/day. Her biopsy shows glomerular enlargement, some scarring and patchy foot-process effacement. The report states: Focal segmental glomerulosclerosis (glomerulomegaly present), likely adaptive etiology, obesity-associated.
- An 18 month-old child is evaluated for intermittent swelling of the abdomen and proteinuria. After biopsy is obtained and genetic analysis is performed, the diagnosis is: Diffuse mesangial sclerosis, WT1 mutation R394W (final diagnosis).

Note that, at this time, immunohistochemical analysis of biopsies for protein localization or function is not available. Progress in this area would have a significant impact on our ability to diagnose and treat the podocytopathies.

## CONCLUSION

We have summarized here an approach to categorizing patients with primary podocytopathy, using a taxonomy that provides distinctions based on established clinical, genetic and histopathologic

data. This taxonomy differentiates among podocyte disorders by integrating specific data, so we can now revisit an issue raised at the beginning this article: Do the podocytopathies exist on a continuum or do they represent different diseases? Because the genetics and the cellular events that mediate these disorders are so distinct, it is likely that they rarely, if ever occur on a spectrum so that one can change into another.

Those cases that appeared to represent MCN becoming FSGS probably reflect an early biopsy, where the patient appeared to have MCN because the proteinuria and disease were of recent onset. A true evolution of one disease to another probably is at most an extremely rare event.

We believe that this diagnostic approach permits clear definitions so that clinicians and scientists can work together to improve our study and treatment of these disorders. The classification is flexible in that it can be easily modified as new information becomes available. It is our hope that its use will accelerate our progress in understanding these diseases.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported in part by the Intramural Research Program of the NIDDK, NIH. Support for this work was also provided by NIDDK extramural research grants to HWS (R01- DK49362 and -DK75663).

## REFERENCES

1. Barisoni L, Schnaper HW and Kopp JB, A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(3): p. 529-42.
2. Barisoni L, Schnaper HW and Kopp JB, Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. 133(2): p.201-16.
3. Habib R and Kleinknecht C, The primary nephrotic syndrome in childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases, in *Pathology Annual*, Somers SC, Editor 1971, Appleton-Century Crofts: New York. p. 417-474.
4. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R and Remuzzi G, Urinary protein excretion rate is the best

- independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int.*, 1998. 53: p. 1209-1216.
5. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, Gibson K and Thomas DB, Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol*, 2006.21(3): p. 344-9.
  6. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW and Cattran DC, Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol*, 2005.16(4): p. 1061-8.
  7. Schnaper HW, Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Semin. Nephrol.*, 2003.23: p. 183-193.
  8. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Puotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A and Tryggvason K, Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell*, 1998. 1: p. 575-582.
  9. Schnaper HW and Kopp JB, Nephrotic syndrome and the podocytopathies: minimal change nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy, in Schrier's Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 9th Edition, Schrier RW, Editor 2012, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 1414-1521.
  10. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA and Jennette JC, Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*, 2004. 43(2): p. 368-82.
  11. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS and D'Agati VD, Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int*, 2006. 70(10): p. 1783-92.
  12. Regele HM, Fillipovic E, Langer B, Poczewski H, Kraxberger I, Bittner RE and Kerjaschki D, Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11: p. 403-412.
  13. Wiggins RC, The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int*, 2007. 71(12): p. 1205-14.
  14. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J and D'Agati VD, Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int*, 2001. 59(4): p. 1498-1509.
  15. D'Agati V, The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 1994.46(4): p. 1223-41.
  16. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maiguel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P and Reiser J, Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*, 2011. 17(8): p. 952-60.
  17. Barisoni L, Mokrzycki M, Sablay L, Nagata M, Yamase H and Mundel P, Podocyte cell cycle regulation and proliferation in collapsing glomerulopathies. *Kidney Int*, 2000. 58(1): p.137-43.
  18. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, Mannikko M, I. V, Holmberg C, Rapola J, Tryggvason K and Jalanko H, Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int.*, 2000. 58: p. 972-980.
  19. Kambham N, Tanji N, Seigle RL, Markowitz GS, Pulkkinen L, Uitto J and D'Agati VD, Congenital focal segmental glomerulosclerosis associated with beta4 integrin mutation and epidermolysis bullosa. *Am J Kidney Dis*, 2000. 36(1): p. 190-6.
  20. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Becker C, Hennies HC, Goyal M, Wharram BL, Schachter AD, Mudumana S, Drummond I, Kerjaschki D, Waldherr R, Dietrich A, Ozaltin F, Bakkaloglu A, Cleper R, Basel-Vanagaite L, Pohl M, Griebel M, Tsygin AN, Soylyu A, Muller D, Sorli CS, Bunney TD, Katan M, Liu J, Attanasio M, O'Toole J F, Hasselbacher K, Mucha B, Otto EA, Airik R, Kispert A, Kelley GG, Smrcka AV, Gudermann T, Holzman LB, Nurnberg P and Hildebrandt F, Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet*, 2006. 38(12): p. 1397-405.
  21. Denamur E, Bocquet N, Baudouin V, Da Silva F, Veitia R, Peuchmaur M, Elion J, Gubler MC, Fellous M, Niaudet P and Loirat C, WT1 splice-site mutations are rarely associated with primary steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 2000. 57(5): p. 1868-72.
  22. Wagner KD, Wagner N and Schedl A, The complex life of WT1. *J Cell Sci*, 2003. 116(Pt 9): p. 1653-8.
  23. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler M- C, Niaudet P and Antignac C, NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive



- steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nature Genetics*, 2000. 24: p. 349-54.
24. Salomon R, Tellier AL, Attie-Bitach T, Amiel J, Ve-kemans M, Lyonnet S, Dureau P, Niaudet P, Gubler MC and Broyer M, PAX2 mutations in oligomega-nephronia. *Kidney Int*, 2001. 59(2): p. 457-62.
  25. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, Calabria A, Maranta R, Cassis P, Buelli S, Tomasoni S, Piras R, Krendel M, Bettoni S, Morigi M, Delledonne M, Pecoraro C, Abbate I, Capobianchi MR, Hildebrandt F, Otto E, Schaefer F, Macciardi F, Ozaltin F, Emre S, Ibsirlioglu T, Benigni A, Remuzzi G and Noris M, MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(4): p. 295-306.
  26. Ozaltin F, Ibsirlioglu T, Taskiran EZ, Baydar DE, Kaymaz F, Buyukcelik M, Kilic BD, Balat A, Iatropoulos P, Asan E, Akarsu NA, Schaefer F, Yilmaz E and Bakkaloglu A, Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet*, 2011. 89(1): p. 139-47.
  27. Quinzii C, Naini A, Salvati L, Trevisson E, Navas P, Dimauro S and Hirano M, A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet*, 2006. 78(2): p. 345-9.
  28. Cheong HI, Chae JH, Kim JS, Park HW, Ha IS, Hwang YS, Lee HS and Choi Y, Hereditary glomerulopathy associated with a mitochondrial tRNA(Leu) gene mutation. *Pediatr Nephrol*, 1999. 13(6): p. 477-80.
  29. Kaplan JM, Kim S-H, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong H-Q, Mathis BJ, Rodriguez-Perez J-C, Allen PG, Beggs AH and Pollak MR, Mutations in ACTN4, encoding  $\alpha$ -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Genetics*, 2000. 24: p. 251-6.
  30. Kim JM, Wu H, Green G, Winkler CA, Kopp JB, Miner JH, Unanue ER and Shaw AS, CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science*, 2003. 300(5623): p. 1298-300.
  31. Boyer O, Benoit G, Gribouval O, Nevo F, Tete MJ, Dantal J, Gilbert-Dussardier B, Touchard G, Karras A, Presne C, Grunfeld JP, Legendre C, Joly D, Rieu P, Mohsin N, Hannedouche T, Moal V, Gubler MC, Broutin I, Mollet G and Antignac C, Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(2): p. 239-45.
  32. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, Daskalakis N, Kwan SY, Ebersviller S, Burchette JL, Pericak-Vance MA, Howell DN, Vance JM and Rosenberg PB, A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science*, 2005. 308: p. 1801-4.
  33. Guery B, Choukroun G, Noel LH, Clavel P, Rotig A, Lebon S, Rustin P, Bellane-Chantelot C, Mougnot B, Grunfeld JP and Chauveau D, The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA(Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(8): p. 2099-108.
  34. Hingorani SR, Finn LS, Kowalewska J, McDonald RA and Eddy AA, Expression of nephrin in acquired forms of nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol*, 2004. 19(3): p.300-5.
  35. Guan N, Ding J, Zhang J and Yang J, Expression of nephrin, podocin, alpha-actinin, and WT1 in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2003. 18(11): p. 1122-7.
  36. Barisoni L, Kriz W, Mundel P and D'Agati V, The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999. 10: p. 51-61.
  37. Kemeny E, Mihatsch MJ, Durmuller U and Gudat F, Podocytes loose their adhesive phenotype in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*, 1995. 43(2): p. 71-83.
  38. Yang Y, Gubler MC and Beaufile H, Dysregulation of podocyte phenotype in idiopathic collapsing glomerulopathy and HIV-associated nephropathy. *Nephron*, 2002. 91(3): p. 416-23.
  39. Kihara I, Yaoita E, Kawasaki K, Yamamoto T, Hara M and Yanagihara T, Origin of hyperplastic epithelial cells in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Histopathology*, 1999. 34: p. 537-547.
  40. Nagata M, Horita S, Shu Y, Shibata S, Hattori M, Ito K and Watanabe T, Phenotypic characteristics and cyclin-dependent kinase inhibitors repression in hyperplastic epithelial pathology in idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Lab Invest*, 2000. 80(6): p. 869-80.
  41. Wang S, Kim JH, Moon KC, Hong HK and Lee HS, Cell-cycle mechanisms involved in podocyte proliferation in cellular lesion of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 2004. 43(1): p. 19-27.
  42. Shankland SJ, Eitner F, Hudkins KL, Goodpaster T, D'Agati V and Alpers CE, Differential expression

- of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: role in podocyte proliferation and maturation. *Kidney Int*, 2000. 58(2): p. 674-83.
43. Hiromura K, Haseley LA, Zhang P, Monkawa T, Durvasula R, Petermann AT, Alpers CE, Mundel P and Shankland SJ, Podocyte expression of the CDK-inhibitor p57 during development and disease. *Kidney Int*, 2001. 60(6): p. 2235-46.
44. Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M and Johnson RJ, Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 2010. 78(3): p. 296-302.
45. Sachs N, Claessen N, Aten J, Kreft M, Teske GJ, Koeman A, Zuurbier CJ, Janssen H and Sonnenberg A, Blood pressure influences end-stage renal disease of Cd151 knockout mice. *J Clin Invest*, 2012. 122(1): p. 348-58.

# REVISIÓN EN TODOS SUS ASPECTOS DE NEFROPATÍA POR IgA

Bruno J. Lococo<sup>a</sup>, Valeria Alberton<sup>b</sup>, Bernarda Fazzini<sup>c</sup> y Ana Malvar<sup>d</sup>

## INTRODUCCIÓN

La Nefropatía por IgA fue descrita por primera vez en 1968 por Berger y Hinglais, se trata de una enfermedad heterogénea, tanto desde el punto de vista clínico, como histológico y caracterizada por la presencia de microhematuria y depósitos mesangiales. La clínica es extremadamente variable y se puede presentar desde un hallazgo casual de microhematuria, hasta un deterioro agudo de la función renal por una glomerulonefritis extracapilar superpuesta.

Inicialmente, se la consideraba una entidad de buen pronóstico, pero con el paso del tiempo y logrando un mayor conocimiento en todos los aspectos de la Nefropatía por IgA, se constató que la realidad era otra y que del 20 al 30% de ellas, a los 20 años desarrollaban una insuficiencia renal crónica terminal y otro 20% mostraba una pérdida significativa de la función renal.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 22 años, sin antecedentes previos, que en diciembre del año 2014, realizó un control de rutina con análisis de sangre y orina para su

ingreso a la facultad. En estos se le encontró una proteinuria de rango no nefrótico (900mg/24hs) y microhematuria de 5-8 eritrocitos, con 90% de dismórficos. Se le realizó una ecografía renal que fue informada como normal.

Se lo derivó al Servicio de Nefrología del Hospital Fernández. Fue atendido y se le solicitó: rutina de sangre y orina de 24 hs. y sedimento urinario. Los resultados mostraron: Hto: 42 %, Glóbulos blancos: 6.200 mm<sup>3</sup>, fórmula conservada, Plaquetas: 234.000 mm<sup>3</sup>, Coagulograma normal, Urea: 22 mg/dl, Creatinina: 0.90 mg/dl, Na: 141 mEq/l, K: 4.6 mEq/l, Glucemia: 90 mg/dl, TGO: 19 UI/l, TGP: 23 UI/l, Albúmina: 4 g/%, Globulinas: 3 g/%, Alfa1: 0,2, Alfa2: 0,6, Beta: 0,76, Gama: 1.23, FAN, Anti-ADN, ANCA C y P: negativos, C3: 106, C4: 19, Proteinuria de 24hs: 1 gr/24hs y Sedimento urinario: 5 eritrocitos por campo, 90% dismórficos.

**Se decidió realizarle una punción biopsia renal percutánea, que informó:**

### Microscopia Óptica

Un cilindro de corteza renal que contiene hasta 22 glomérulos. 1 globalmente esclerosado, los res-

a. Hospital Fernández, Servicio de Nefrología.

b. Hospital Fernández, Servicio de Anatomía Patológica.

c. Hospital Fernández, Servicio de Nefrología.

d. Hospital Fernández, Servicio de Nefrología.

**Correspondencia:** bruno.lococo@diaverum.com / brunol@fibertel.com.ar

tantes muestran grados variables de expansión matricial e hiper celularidad mesangial. No se reconoce proliferación endocapilar. Coexiste engrosamiento irregular de paredes capilares y alteraciones podocíticas difusas.

En 3 glomérulos se reconocen semilunas celulares segmentarias con interrupción focal de la cápsula de Bowman, en otro un foco de necrosis fibrinoide y en otro un foco de esclerosis segmentaria. Mínimo foco de atrofia tubular. No se reconoce fibrosis intersticial. Presencia de infiltrados intersticiales mononucleares en relación con las semilunas. Vasos sin particulares.

#### Inmunohistoquímica:

IgA: positiva, intensidad +++/+++, mesangial difusa, parietal segmentaria.

IG<sub>g</sub>G, IgM: negativos,

C3: positivo intensidad ++/+++, mesangio difuso,

C1q, fibrinógeno: negativos.

#### Diagnóstico:

Nefropatía por IgA (clasificación de LEE): Grado III (27% de los glomérulos con esclerosis global o segmentaria o semilunas).

#### Score de Bradford:

Score Glomerular: 6/18,

Score Tubulointerstitial: 2/24,

Score Vascular: 0/18,

Score Histológico: 8/60.

#### Clasificación de Oxford:

M1E0S1T0

#### Este caso clínico tiene básicamente dos puntos a discutir:

1. Le realizaría una Punción Biopsia Renal.
2. Si decide tratarlo, cuál sería el mejor tratamiento.

Nosotros consideramos que en todo paciente con proteinuria fuera del rango normal, por más que fuese menor a 1 gramo, acompañado con microhematuria dismórfica, la biopsia renal debe realizarse, ya que nos va a marcar el pronóstico y el tratamiento.

Este paciente al tener una proteinuria de 1 gr/24s. y con un sedimento con 5 (cinco) eritrocitos por campo, su diagnóstico presuntivo es

que tenga una Nefropatía por IgA benigna, con pocas manifestaciones en la anatomía-patológica. Sin embargo, la biopsia presentó un grado 3 de la clasificación de LEE, con un porcentaje de semilunas segmentarias (<15%), pero con interrupción la cápsula de Bowman y necrosis fibrinoide, por lo cual clínicamente se hubiese tratado con dieta hipoproteica y IECA pero por la biopsia decidimos agregarle deltisona, con una dosis de 60mg por día.

## EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía por IgA es la causa más frecuente de glomerulonefritis primaria en la mayoría de los países del mundo. La mayor frecuencia se ha visto en países asiáticos y caucásicos. En un estudio realizado en China, sobre 13.519 biopsia la Nefropatía por IgA constituyó el 45% de todas las casos de glomerulonefritis primaria.

La prevalencia en la biopsia renal de la nefropatía por IgA es en: EEUU: 5%, Europa: 15% y Japón: 30%.

En los EEUU se producen 10 casos por 1.000.000 de personas por año.

Es responsable del 1-3% de los pacientes con nefropatía terminal tanto en los EEUU, como en Europa.

Predomina en el sexo masculino con respecto al femenino, en una relación 2:1 y la

enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero hay un pico de incidencia mayor entre la 2<sup>da</sup> y 3<sup>era</sup> década de la vida.

## Etiologías

### Primarias:

1. Sin afectación sistémica: enfermedad de Berger.
2. Formas familiares (raras).
3. Con manifestaciones sistémicas: púrpura de Schonlein-Henoch.

### Secundarias:

#### Asociaciones clínicas principales

1. Hepatopatías crónicas (alcoholismo) y cirrosis hepática
2. Enfermedad celíaca
3. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

4. Granulomatosis de Wegener
5. Psoriasis

### Otras Asociaciones

Dermatitis herpetiforme, artritis seronegativas, carcinoma pulmonar de células pequeñas y otras neoplasias de estirpe epitelial, tuberculosis, bronquiolitis obliterante, enfermedad inflamatoria intestinal.

## FISIOPATOGENIA

Para comprender la fisiopatogenia de la Nefropatía por IgA, es imprescindible hacer un repaso de ciertos conceptos básicos sobre inmunología. La molécula de IgA consiste en dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras unidas por una región bisagra de 18 aminoácidos, la cual está fuertemente glicosilada. La molécula de IgA puede ser de dos clases: IgA1 e IgA2. La diferencia constitucional entre ambas formas residen justamente en la presencia de la región bisagra sólo en la IgA1. Más del 85% de la IgA sérica es la segunda más abundantes en la circulación, consiste en monómeros derivados fundamentalmente de plasmocitos de la médula osea pero también circulan en menor proporción formas diméricas y poliméricas unidas entre sí por una cadena J.

Una tercera forma de IgA, es la forma secretora producida en las mucosas, se sintetiza como dímeros una nueva proteína al componente secretor. Las moléculas de IgA pueden circular en la sangre como grandes inmunocomplejos (IgA-IgA o IgA-IgG) o ligarse en los glomérulos a otras proteínas (fibronectina, properdina etc).

Los pacientes con Nefropatía por IgA pueden presentar niveles séricos elevados de IgA1 y de inmunocomplejos de IgA. Sin embargo la mera detección no garantiza que vayan a depositarse en el mesangio.

El evento inicial en la patogénesis de la Nefropatía por IgA son depósitos mesangiales de IgA, lo cual es predominante en la IgA polimérica de subclase IgA 1, con codepósitos de IgG y C3, y menos frecuentes C1q, que cuando están presentes, pueden estar relacionado con mal pronóstico de la enfermedad.

Los inmunocomplejos de IgA-IgA e IgA-IgG pueden activar el complemento por la vía alternativa

y por la vía properdina. Como consecuencia, son frecuentes los depósitos de C3, C5 y properdina.

Los depósitos mesangiales de IgA están asociados a la lectina y a la fracción del complemento CD4, lo cual podría tener un impacto negativo en el pronóstico. Esta activación del complemento produce un incremento de la migración de macrófagos y en la producción de citocinas inflamatorias y de factores de crecimiento.

El estrés oxidativo podría tener un papel importante en pacientes con formas progresivas de Nefropatía por IgA. Se ha descrito un aumento de la actividad de la lipoperoxidasa o de malonaldehído y una disminución de antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

### Hay 4 elementos que pueden contribuir a determinar la severidad, el curso y eventual resultado de la Nefropatía por IgA en algunos individuos:

1. Generación de complejos inmune circulantes IgA, con características químicas y biológicas que favorecen los depósitos mesangiales.
2. La capacidad del sistema reticuloendotelial para remover eficazmente complejos inmunes patogénicos de IgA o de IgA1 pobremente glicosilada, que en la Nefropatía por IgA se encuentran alterados.
3. Las células mesangiales tienen afinidad para acumular IgA 1 pobremente glicosilada.
4. La tendencia renal, que al sufrir una injuria responde con glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial más halla si se resuelve el proceso inflamatorio.

## CARACTERÍSTICA DE LA IgA PATOGENICA

Un incremento de los niveles plasmáticos de IgA solo, no es suficiente para producir depósitos mesangiales de IgA. Por lo cual, la Nefropatía por IgA debe producirse por un pool de moléculas IgA circulantes, con características de promover los depósitos en el mesangio.

Sin duda hay más de un mecanismo que conduce a la producción patogénica de complejos inmunes circulantes de IgA.



**Los mecanismos dispuestos son:**

1. Una sobreproducción en el suero de IgA aniónica y cadenas liviana lambda.
2. Un incremento en la cantidad en el suero de IgA polimérica.
3. Hay un gran incremento de IgA pobremente galactosilada.
4. Hay alteraciones de IgA1 sialylation.

**IgA POBREMENTE GALACTOSILADA**

Hay pruebas que sugieren que el suero de un individuo que presenta IgA pobremente galactosilada, es más por un factor hereditario que adquirido.

El hallazgo más relevante concerniente a la fisiopatología de esta glomerulopatía es el aumento de IgA pobremente galactosilada, en la Nefropatía por IgA como en la Púrpura de Schölein-Henoch, tanto en la circulación como en el mesangio. El incremento IgA1 pobremente galactosilada se puede encontrar solo en el suero o como inmuno-complejos antígeno-anticuerpos con anticuerpo IgG que actúan directamente sobre el residuo de N-acetylgalactosamine en la región IgA1. Ambos mecanismos favorecen la generación de macromoléculas de IgA1 y IgA-inmune complejos, los cuales se depositan en el mesangio.

Se ha identificado un defecto enzimático en linfocitos B inmortalizados y circulantes. La deficiencia de la C1B3Gal-T, una enzima clave en la glucosilación de la región bisagra de la IgA. Se desconoce cuál es el factor desencadenante de este defecto, ya que no se han podido evidenciar antígenos víricos, bacterianos, fúngicos o alimentarios asociados.

Se ha postulado que el defecto primordial residiría en la respuesta inmunitaria que se produce en las mucosas frente a antígenos externos, es decir, un defecto en la "tolerancia inmunológica". En otras palabras, el defecto no estaría en la glucosilación de la IgA, sino en un aumento en suero de la IgA de tipo mucoso, relacionado posiblemente con una migración de linfocitos B desde las mucosas a la médula ósea, donde producirían "normalmente" la IgA pobre en galactosa. De ser cierto, esto abrirá nuevas posibilidades terapéuticas

**FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN****a. Asintomáticas**

Con hallazgo casual de microhematuria dismórfica, con mayor incidencia en niños y adultos jóvenes.

**b. Sintomáticas:**

1. Hematuria y proteinuria pueden estar asociado con hipertensión arterial (HTA) y deterioro de la función renal.
2. Síndrome Nefrótico: presentación infrecuente, solamente en un 5% de los casos, puede ocurrir en una glomerulonefritis por IgA, con compromiso severo de su los podocitos, similar a un cambios mínimo.
3. Síndrome Nefrítico: presentación infrecuente, aproximadamente el 10% de los casos.
  - Insuficiencia Renal Aguda, pueden ser dos causas:
    - Por una transformación con una glomerulonefritis extracapilar, con proteinuria usualmente de rango no nefrótico y microhematuria dismórfica.
    - O una injuria renal aguda que puede ocurrir durante episodios de macrohematuria, que es precedido usualmente por cuadros infecciosos principalmente respiratorios, que producen obstrucción tubular por cilindros eritrocitarios y/o con lesiones histológicas de necrosis tubular aguda inducida por la liberación de hierro por lisis de los glóbulos rojos en los túbulos.

**Frecuencia trastornos de laboratorio y clínicos en la presentación de la Nefropatía por IgA:**

1. Microhematuria (88%)
2. Macrohematuria (43%)
3. Hipertensión (25%)
4. Proteinuria:
  - De rango nefrótico (10%)
  - No nefrótico (80%)
5. Anomalías asintomáticas en orina (40%)
6. Dolor en flanco o abdomen (30%)
7. Insuficiencia renal aguda (7%)
8. Insuficiencia renal crónica (20%)
9. Microangiopatía trombótica (8%)

## Anatomía Patológica de la Nefropatía por IgA

### Características histológicas en

#### la microscopía óptica:

Patología glomerular muy variable.

#### • **Glomérulos:**

- Hiper celularidad mesangial y aumento de la matriz: >3 núcleos de células mesangiales por área mesangial no adyacente al polo vascular en un corte de 3 micras.
- Depósitos mesangiales PAS (+) en adultos.
- Es frecuente la inflamación focal, segmentaria de glomérulos
- Hiper celularidad endocapilar.
- Glomerulonefritis necrotizante (10%).
- Glomerulonefritis con semilunas (el 5% tiene >50% glomérulos afectados).
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
- Membrana basal glomerular (MBG) delgada.
- Pérdida de podocitos.
- Glomeruloesclerosis.
- Engrosamiento leve o duplicación de la MBG.
- Histológicamente normal en el 10%.

#### • **Intersticio y túbulos:**

- Inflamación intersticial con eosinófilos, células mononucleadas, células plasmáticas y mastocitos.
- Cilindros eritrocitarios: En ocasiones los túbulos están llenos de eritrocitos, lo que indica una hemorragia del glomérulo.
- Los cilindros pigmentados indican pérdida previa de eritrocitos.

#### • **Vasos:**

- Vasculitis infrecuente.

### Inmunofluorescencia:

#### • **Tinción de glomérulos con predominio de IgA:**

- Depósitos mesangiales predominantes, puede haber depósitos segmentarios en la MBG.
- Los depósitos de la pared capilar se correlacionan con la celularidad mesangial y endocapilar.
- Los depósitos de IgA normalmente se acompañan de IgG (-50%), IgM (50%) o C3 (-90%).
- Fibrinógeno/fibrina normalmente presentes en el mesangio.

- Lambda a menudo más prominente que Kappa (64%).
- C4d presente en un subgrupo (30%), se cree que es por la vía de lectina.
- C1q infrecuente(10%).

### Microscopía Electrónica:

#### • **Depósitos mesangiales electrodenos:**

- Hiper celularidad y aumento de la matriz mesangial.
  - Mesangio y paramesangio (100%).
  - Depósitos subendoteliales (11%).
  - Depósitos subepiteliales (6%).
  - Depósitos intramembranosos (2%).
- Depósitos subepiteliales en forma de joroba infrecuente (diagnóstico diferencial de una glomerulonefritis aguda postinfecciosa).

#### • **Anomalías en la MBG:**

- Las laminaciones de la MBG pueden ser intensas segmentariamente, con partículas que recuerdan un síndrome de Alport.
- Adelgazamiento de la MBG en el 40%.
- Pueden coincidir con una enfermedad de la membrana basal delgada.

#### • **Podocitos:**

- Borramiento extenso de los podocitos cuando hay proteinuria.

### Clasificaciones anatomopatológicas de Nefropatía por IgA:

Se limita a las características evaluadas a la microscopía de luz y se planteó la cuestión de ver si las variaciones en la inmunofluorescencia podría tener valor predictivo. Al principio del inicio de la clasificación (2009), las semilunas no estaban incluidas, ya que se afirmaban que la semilunas no eran predictivas de los resultados, lo que provocó muchas discusiones.

Recientemente se ha publicado el rol que las semilunas celulares o mixtas podrían en la nefropatía por IgA. Por lo cual Haas et al sugieren agregar los siguientes scores a la ya existente clasificación de Oxford: C0 (sin semilunas) C1 (semilunas en menos de un cuarto de glomérulos, identificando pacientes de alto riesgo de mal pronóstico, si no se inmunosuprimen; y C2 (semilunas en más de un cuarto de los glomérulos), identificando a pacientes con aún mayor riesgo de progresión, aun bajo tratamiento inmunosupresor.

### Clasificación de LEE HS (2005)

<b>GRADO 1</b>	Glomérulos normales o con leve proliferación mesangial
<b>GRADO 2</b>	Proliferación mesangial difusa o < 25% de los glomérulos con esclerosis global, segmentaria o semilunas
<b>GRADO 3</b>	25-50% de los glomérulos con esclerosis global, segmentaria o semilunas
<b>GRADO 4</b>	50-75% de los glomérulos con esclerosis global, segmentaria o semilunas
<b>GRADO 5</b>	>75% de los glomérulos con esclerosis global, segmentaria o semilunas

### Clasificación de Oxford

<b>Hipercelularidad mesangial</b>	<5 células mesangiales/área de mesangio	M0
	>5 células mesangiales/área de mesangio	M1
<b>Glomeruloesclerosis segmentaria</b>	Ausencia de esclerosis	S0
	Esclerosis (no requiere la totalidad del glomérulo)	S1
<b>Hipercelularidad endocapilar</b>	Ausencia de células dentro de la luz capilar glomerular	E0
	Presencia de células dentro de la luz del capilar glomerular	E1
<b>Atrofia tubular y fibrosis intersticial</b>	Afectación <25%	T0
	Afectación entre el 26 y el 50%	T1
	Afectación >50%	T2
<b>Semilunas epiteliales</b>	0 si no hay semilunas	C0
	1 si hay hasta un 25% de semilunas	C1
	2 si hay mas del 25% de semilunas	C2

<b>Adicional</b>
<b>Número total de glomerulos</b>
<b>Proliferación endocapilar (%)</b>
<b>Semilunas celulares o fibrocelular</b>
<b>Necrosis (%)</b>
<b>Glomeruloesclerosis focal (%)</b>

Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, presentaron un score para estimar a cinco años el riesgo de evolucionar a una Insuficiencia Renal tomando como medida dos parámetros clínicos: Filtrado glomerular y excreción de proteínas urinaria en 24hs y tres de los cuatro criterios anatómo-patológicos de la clasificación de Oxford.

- Proteinuria de 24 h: (0 puntos <0.5, 4p de 0.5 a 0.99, 6p de 1 a 3.5 o 9p > de 3.5 gr/24hs).
- Filtrado glomerular: (0p >de 60ml/m, 1p de 30 a 59, 4p de 14 a 29, 9p <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.)
- Hiper celularidad Mesangial: (0p M0 y 2p M1)
- Glomeruloesclerosis Segmentaria: (0p S0 o 4p S1)
- Atrofia Tubular/Fibrosis intersticial: (0pT0, 6pT1).

Los pacientes con un Score menor de 8 puntos, tuvieron una incidencia de 1 % de evolucionar a la insuficiencia renal crónica a los 5 años.

Los pacientes con un Score entre 8 y 15 puntos, tuvieron una incidencia de menos del 25% de evolucionar a la insuficiencia renal crónica a los 5 años.

Los pacientes con un Score entre 15 y 22 puntos, tuvieron una incidencia entre 25 y 50% de evolucionar a la insuficiencia renal crónica a los 5 años.

Los pacientes con un Score mayor de 22 pun-

tos, tuvieron una incidencia mayor al 50% de evolucionar a la insuficiencia renal crónica a los 5 años.

## PRONÓSTICO

Más del 40 % de los pacientes con Nefropatía IgA, pueden progresar a una Insuficiencia Renal Crónica.

### Sobrevida renal acumulativa de la Nefropatía por IgA:

- 89% después de los 5 años.
- 81% después de los 10 años.
- 74% después de 15 años.
- 65% después de 20 años.

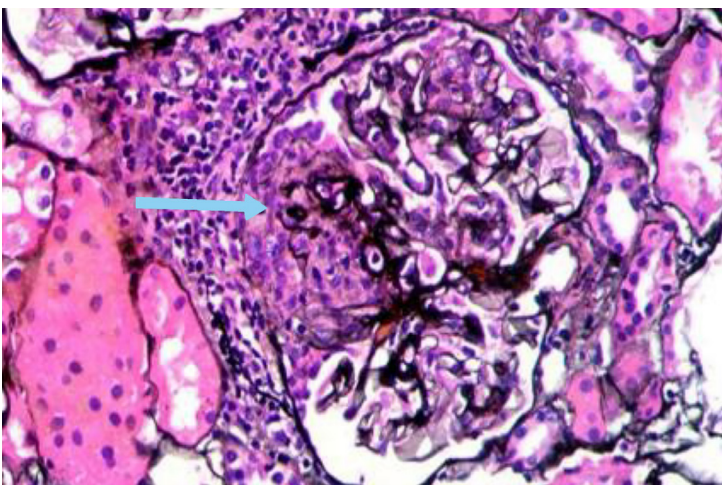
### Predictores de progresión de enfermedad:

1. Índices clínicos, laboratorio e histológicos.
2. Polimorfismo genético.
3. Respuesta al tratamiento.

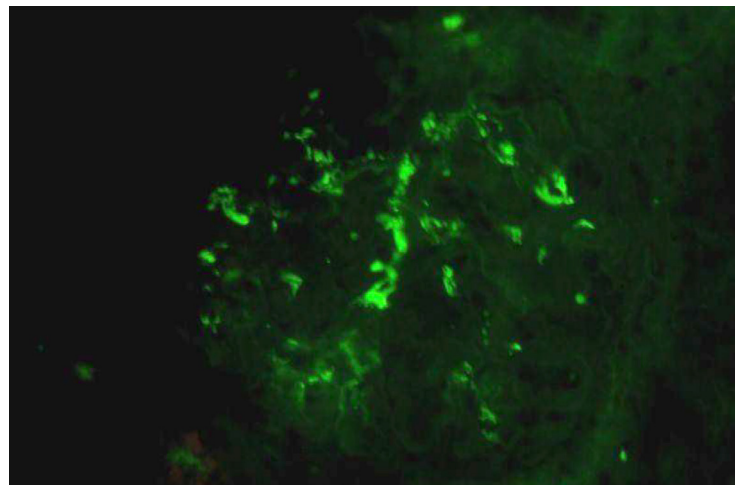
### A. Predictores de mayor riesgo de progresión (clínicos, laboratorio e histológico):

1. Proteinuria glomerular > de 1gr/24hs.
2. Función renal alterada al diagnóstico.
3. Glomeruloesclerosis global o segmentaria.
4. Fibrosis túbulo-intersticial,
5. Semilunas epiteliales circunferenciales, fibroepitelial o/y fibrosas.

### Metenamina plata 200x: semiluna celular segmentaria



### IgA: positiva intensidad +++/++++, mesangial difusa parietal segmentaria



### B. Predictores de poder intermedio de riesgo de progresión (clínicos, laboratorio e histológico)

1. Hipertensión sostenida.
2. Proliferación extracapilar (Semilunas epiteliales, focales o clásicas).
3. Microhematuria persistente.
4. Incremento de excreción de podocitos en la orina.
5. Disminución en orina del ratio (EGF Urinary epidermal growth factor/MCP1 to monocyte chemotactic peptide-1). En trabajos se (Torres et al, 2008) mostró que el 60% de los pacientes que presentaban un ratio bajo (EGF/MCP1) progresaron a la insuficiencia renal en un promedio de 84 meses.

### C. Predictores débiles de riesgo de progresión (clínicos, laboratorio, histológico)

1. Edad avanzada a la progresión.
2. Sexo masculino.
3. Obesidad.
4. Hiperuriciemia.
5. Hipertrigliceridemia.
6. Ausencia de historia de macrohematuria recurrente ¿discutible?
7. Hiper celularidad mesangial extensa y marcada hialinosis arteriolar, depósitos de IgA extensos en pared de asas capilares.
8. Reducción de la densidad del podocito.
9. C3d depósitos en el mesangio y en la membrana basal tubular.

### D. Polimorfismo genético (datos genéticos asociados a mal pronóstico)

1. En algunos estudios la enfermedad progresa más rápidamente y con menor respuesta al tratamiento cuando el genotipo de la enzima convertidora (ACE) es DD, los cuales tienen mayor nivel de ACE en el plasma, comparado con pacientes que tienen un genotipo ID o II.
2. Genotipo DD: mayor frecuencia en la nefropatía por IgA con progresión.

## TRATAMIENTO

Al entender que la Nefropatía por IgA es una enfermedad auto-inmune, mediada por inmunocomplejos, el objetivo terapéutico es disminuir la

respuesta inmune anormal que se produce en esta enfermedad y actuar sobre la proliferación celular, inflamación y la glomeruloesclerosis.

Desde la descripción de esta Glomerulonefritis fueron descritos distintos agentes o regímenes terapéuticos, la mayoría sin éxito, estos se pueden dividir en tres:

#### A. Para prevenir o reducir antígenos exógenos:

1. Reducción de antígenos de la dieta (dieta libre de gluten, o bajas en antígeno).
2. Remover foco infeccioso que se comporta como un antígeno (tonsilectomía).
3. Sobre la permeabilidad de la mucosa (sodio cromoglicato, 5- ácido amino salicílico).

Ninguno de estos tres tratamientos mostraron evidencias de mejora de la enfermedad.

#### B. Agentes que actúan sobre la respuesta inmune y la inflamación:

1. Reducción de los niveles de IgA en el suero (Difenilhidantoína) (no se usa actualmente).
2. Inmunosupresores/Inmunomoduladores (glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, ciclofosfamida, azatioprina, MMF, Monoclonales, ACTH).
3. Disolución de complejos inmunes (Danazol) (no se usa actualmente).
4. Anti-inflamatorios (glucocorticoides, aceite de pescado, IECA, ARB).

#### C. Alteraciones de la coagulación /trombosis:

1. Inhibidores de la agregación plaquetaria (aspirina, dipiridamol, etc.).
2. Anti-coagulación (heparina, warfarina).

Su indicación es cada vez menos usada, ya que los riesgos son más, que el beneficio en la progresión de la enfermedad.

#### D. Otros:

1. Agentes anti-proteinúricos (inhibidores de la enzima convertidora IECA y bloqueantes de los receptores de angiotensina ARB).

**La indicación del tratamiento debe ser basado sobre la manera de presentación de la IgA y relacionarlo con su anatomía patológica, las cuatro maneras de presentación son:**



1. Hematuria aislada.
2. Hematuria y proteinuria (con función normal o deterioro de la función renal).
3. Síndrome Nefrótico.
4. Falla renal aguda o Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

### Hematuria aislada:

La hematuria aislada es una manera frecuente de presentación de la Nefropatía por IgA, por parte de un programa de screening o en un control médico donde se analiza sangre y orina.

La indicación de realizar una biopsia renal en pacientes con microhematuria dismórfica con o sin microalbuminuria actualmente hay mayor consenso para efectuarla, pero debe incluir el estudio de microscopía electrónica para poder diagnosticar como causa de microhematuria una Membrana Basal Delgada que con microscopía óptica no se puede diagnosticar sola o acompañando a una Nefropatía IgA. Usualmente la anatomía patológica es generalmente favorable (Estadio 1 o 2 de la clasificación de LEE), sin embargo, recientes estudios han mostrado algún tipo discordancia entre la clínica y la anatomía patológica y esta puede presentar inflamación tubulo-intersticial (Tubulitis), necrosis fibrinoide, algún grado de esclerosis glomerular y semilunas segmentarias, por lo cual, en estos casos se discute si se utiliza terapia no inmunosupresora (IECA) solamente o acompañado de terapia inmunosupresora (Corticoides).

Paciente con hematuria aislada, microalbuminuria normal, función renal normal y sin hipertensión, no se la trata y se aconseja controles cada 3 a 6 meses, para evaluar proteinuria y función renal.

Paciente con proteinuria entre 500 a 1000 mgr/24hs, con función renal normal y una Nefropatía por IgA (Estadio 1 o 2 de la clasificación de LEE), tienen indicado utilizar IECA solos o asociados a ARB. Estos tienen como función disminuir la progresión de la enfermedad a la insuficiencia renal crónica por dos caminos, el 1ero, disminuir la presión arterial sistémica y la 2da, disminuir la presión intraglomerular, por lo cual disminuye la proteinuria y la injuria glomerular secundaria.

La gran discusión es si IECA y ARB juntos potencian el efecto antiproteinurico o es igual que utilizar monoterapia. Se presentaron varios meta análisis (15,16,17), que mostraron que el uso combinado,

sobre el uso de una sola droga, produce una reducción de la proteinuria de un 18 a 25 % más que la monoterapia.

Paciente con proteinuria entre (1 g/día hasta 3.5 g/24 hs) sin estar nefrótico, con función renal normal, y lesiones leves a moderadas anatómo-patológica (clasificación de LEE 1 y 2) se aconseja utilizar IECA y/o ARB. Donadio (20) en un trabajo del 2004, sugiere utilizar en forma conjunta con IECA y ARB, aceite de pescado como anti-inflamatorio lo cual disminuiría la proteinuria y tendría efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, posteriormente la mayoría de los trabajos mostraron la poca utilidad en la Nefropatía por IgA del aceite de pescado.

En pacientes que persisten con igual cuadro a pesar de la medicación no-inmunosupresora, luego de 6 meses, o en aquellos con similar cuadro clínico y de laboratorio, pero con daños histológicos moderados a severos (Clasificación de LEE 3 y 4) o en los que presentan un rápido deterioro de la función renal, se sugiere utilizar corticoides<sup>30,31</sup>.

Pozzi<sup>24,25</sup>, realizó un estudio randomizado en Italia de 86 pacientes adultos con proteinuria moderada (1 a 3.5 gr/día), con función renal normal o levemente aumentada (creatinina media de 1 mg/dl). Se los dividió en dos grupos: los que recibían terapia de soporte solo o acompañado con corticoides (1 gr. intravenoso de metilprednisolona tres días consecutivos los meses 1, 3 y 5 combinado con prednisolona 0.5 mg/kg/día, días alternos durante 6 meses. No todos los pacientes recibieron IECA. A los 5 y 10 años de seguimiento, los tratados con corticoides tuvieron una incidencia menor a progresar a la insuficiencia renal crónica (2% vs 21% a los 5 años) (2 a 30% a los 10 años).

Manno C<sup>26</sup>, otro estudio randomizado que se efectuó en Italia de 97 pacientes con Nefropatía por IgA con proteinuria mayor de 1 gr/día (media 1.6 g/día) y filtrado glomerular mayor de 50 ml/m, se dividió en 2 grupos. El primero recibió ramipril y 6 meses de prednisona (0.8 a 1 mg/kg/día por dos meses y luego se iba reduciendo cada mes 0.2 mg/kg/día, durante los próximos 4 meses) y el segundo grupo recibió ramipril solo. El grupo de prednisona redujo la velocidad de aumentar el doble la creatinina y progresar a la insuficiencia renal en comparación al segundo grupo (4% vs 27%) a los 8 años de seguimiento.

La combinación de terapia inmunosupresora

puede ser considerada en pacientes con proteinuria mayor de 1 gr/24hs, con disminución del filtrado glomerular no menor a 30 ml/min y con evidencias histológicas de severa inflamación activa (semilunas en formación), acompañadas de esclerosis glomerular focal, segmentaria o global y compromiso túbulo-intersticial.

En un trabajo de Bailardie FW<sup>27,28</sup>, de 2 años de duración, se comparó un grupo placebo vs. otro que recibió prednisona 40 mg/día, más ciclofosfamida (1.5 mg/kg/día) en los tres primeros meses, luego se reemplazó la ciclofosfamida por azatioprina (1.5 mg/kg/día). El estudio se le efectuó a 38 pacientes con Nefropatía por IgA, con deterioro de la función renal leve a moderado (Creatinina:1.5 a 2.8 mg/dl), sin semilunas en la biopsia renal. A los pacientes hipertensos se le indicó tratamiento antihipertensivo no siendo necesario que se haya utilizado IECA y/o ARB. Comparando con un grupo control, los pacientes tratados tuvieron una significativa reducción de la excreción de proteinuria durante los primeros 6 meses (1.8 gr/24hs vs 4.4/día del grupo control) y la sobrevida renal fue significativamente más alta en el grupo tratado. Al año (82% vs 68%), sobre el grupo control y a los 5 años (72% vs 6%).

El uso de prednisona más azatioprina no parece tener mayor beneficio, comparándolo con el uso de prednisona sola. Un estudio multicéntrico randomizado (Pozzi C)<sup>29</sup>, en el cual se trataron 207 pacientes con creatinina menor de 2 mg% y proteinuria mayor a 1 gr/24hs. El grupo 1 recibió prednisona (3 días con pulsos de metilprednisolona en el 1, 3 y 5 mes y los demás días: 0.5 mg/kg/días, en días alternos por 6 meses), solamente y el 2<sup>do</sup> grupo recibió igual esquema de corticoides más azatioprina 1,5 mg/kg/día por seis meses. El seguimiento fue de 4.9 años y no hubo diferencias de sobrevida renal ni de disminución de la excreción de proteínas entre los dos grupos. El grupo de azatioprina tuvo mayor efectos adversos (17vs 6).

Sobre el uso del Micofenolato mofetil (MMF) en la Nefropatía por IgA, hay 3 trabajos pequeños prospectivos randomizado que se compara el MMF vs. placebo (los 2 grupos recibieron IECA) no mostrando el grupo de MMF ser superior al grupo placebo en disminuir la progresión renal, ni la proteinuria<sup>38</sup>).

Inhibidores de la Calcineurina (Ciclosporina y tacrolimus), han sido usados estas drogas en la

Nefropatía por IgA en pequeñas series. El uso de estos agentes ha sido limitado en esta enfermedad por ser nefrotóxicas, conduciendo a un deterioro de la función renal y la suspensión de la droga puede producir un recaída. Es importante recalcar, que el uso de esta medicación en las glomerulonefritis primarias se debe comenzar con una dosis de ciclosporina de 3.5 mg/kg/día y de tacrolimus de 0.05 a 0,1 mg/kg/día y debe ser monitoreado con dosaje de las drogas 1 vez por mes, como la función renal y proteinuria<sup>39,40</sup>.

Los pacientes con Nefropatía por IgA que presentan una insuficiencia renal aguda, puede ser por dos causas:

1. Por una injuria renal aguda con macrohematuria, que puede ocurrir en la Nefropatía por IgA y que es precedido usualmente por cuadros infecciosos, principalmente respiratorios, que producen obstrucción tubular por cilindros eritrocitarios y/o con lesiones histológicas de necrosis tubular aguda inducida por la liberación de hierro por lisis de los glóbulos rojos en los túbulos, que en aisladas ocasiones pueden presentarse pequeñas semilunas segmentarias y a los pocos días de superados el cuadro infeccioso vuelve la función renal a la normalidad, sin macrohematuria.
2. Que la Nefropatía por IgA evolucione con una glomerulonefritis extracapilar, cuya tratamiento es similar una glomerulonefritis extracapilar tipo 2 de otra causa<sup>35,36</sup>.

Pacientes con Nefropatía por IgA que presentan un Síndrome nefrótico, con o sin microhematuria, función renal normal y en la microscopia óptica presentan un patrón de Cambio Mínimo, con fusión difusa de los podocitos visto en la Microscopia Electrónica y en la Inmunofluorescencia depósitos de IgA. Se los trata como si fuesen un Cambio Mínimo.

Pacientes que se presentan con una creatinina mayor a 3 mg/dl, con glomerulosclerosis de moderada a severa, con atrofia tubular y fibrosis túbulo-intersticial, no sería aconsejable utilizar inmunosupresores, en un riñón con lesiones irreversibles, se le indica tratamiento conservador.

## NUEVAS TERAPEUTICAS EN LA NEFROPATÍA POR IgA

### Modulación del sistema inmune de la mucosa

El interés terapéutico es la modulación de el sistema inmune de la

mucosa de este modo la estrategia terapeutica tiene como objeto suprimir el tejido linfoide de la mucosa. El sitio de la inducción de las células B de las mucosas, puede proporcionar una alternativa a los regímenes tradicionales de inmunosupresión sistémica y disminuir la producción IgA nefritogénica con menores efectos adversos, el suministro de esteroides al ileon terminal utilizando una formulación de liberación selectiva de budesonida fue efectiva en la fase 2 y actualmente se esta evaluando en la fase 3.

Otras estrategias enfocadas sobre la mudulación de la mucosa de las células B incluye a la hidroxicloloroquina (antagonista de los receptores Toll-like) y antagonista de BAFF-APRIL (belimumab, blisibimod y atacicept)

### Drogas que inhiben el complemento

Ambas vías del complemento como la de la lecitina y la vía alternativa son importantes en determinar el grado de inflamación glomerular que ocurre en respuesta a los depósitos de IgA en el mesangio, La intervención farmacológica de ambas vías del complemento están siendo evaluadas en el tratamiento de la Nefropatía por IgA

### Inhibidores de la Tyrosine kinase

Los inhibidores de la Tyrosine Kinase pueden tener un lugar importante en el tratamiento de la enfermedad renal.

La tirosina quinasa del bazo desempeña funciones importantes en el momento de la respuesta inmune y el proceso inflamatorio. Además se encuentra en la etapa final de la activación de dominios de B-cell receptors y Fc receptors.

En un estudio internacional multicentricos en fase 2 esta investigando la eficacia y seguridad de los inhibidores de la tyrosine kinase en el bazo (FOS-TAMATINIB) En los pacientes con nefropatia por IgA optimizando la Hipertensión y la proteinuria con IECA o ARA2 por 90 días antes de empezar el estudio.

Los pacientes fueron randomizados en el 1er

grupo que recibieron 100mg de fostamatinib dos veces al día, el 2<sup>do</sup> grupo recibia 150 mg dos veces por día y el 3<sup>er</sup> era el placebo

### Embarazo y Nefropatía por IgA:

La mujer embarazada con Nefropatía por IgA y función renal mayor a 70 mil/min, no hipertensa, usualmente la madre preserva la función renal, el embarazo es a término sin complicaciones<sup>41,42</sup>.

Cuando el embarazo cursa con presencia y grado de compromiso de la función renal, hipertensión y proteinuria mayor de 1 gr/24hs, aumenta la incidencia de pre-eclampsia, de parto prematuro, retardo de crecimiento intrauterino y riesgo de polihidramios.

### Recurrencia de la Nefropatía por IgA en el Trasplante Renal:

La recurrencia de la Nefropatía por IgA en el trasplante fue descrita por el mismo Jean Berger en 1975. La frecuencia de la recurrencia informada es muy variable, entre 12 y 53%<sup>3,5</sup>. La disparidad de los resultados radica en diferentes criterios para la obtención de una biopsia del riñón trasplantado, el tiempo transcurrido desde el trasplante y probablemente, diferencias étnicas y proporción de trasplantes con donante vivo relacionado.

La aparición de microhematuria y proteinuria en el trasplante renal durante el seguimiento a largo plazo puede obedecer a la recurrencia de la nefropatía de base, a una glomerulopatía de novo, o un rechazo crónico del injerto. La práctica de una biopsia renal es imprescindible para el diagnóstico.

El estudio con seguimiento más prolongado realizado en pacientes con Nefropatía por IgA ha informado una recurrencia de 18.7% a los 10 años. En este caso el diagnóstico fue confirmado histológicamente con biopsias realizadas por indicación clínica. Este tipo de seguimiento permite tan sólo el reconocimiento de formas sintomáticas y asintomáticas, pero no permite el reconocimiento de las formas silentes. La única forma de reconocer esta última entidad es por medio de la práctica de biopsia de protocolo, también denominada biopsia de seguimiento.

Recientemente ha sido publicado un estudio efectuado con biopsias de protocolo obtenidas antes del segundo año post trasplante. En este caso, la recurrencia fue detectada en el 33% de los casos,

siendo la mitad de los casos formas silentes. Es decir la recurrencia de la Nefropatía por IgA en el trasplante es frecuente y precoz. Con el transcurso de los años las formas asintomáticas y sintomáticas se vuelven más frecuentes, pero no suelen aparecer episodios de macrohematuria.

En casos de Nefropatía por IgA con proliferación extracapilar, la probabilidad de recurrencia es mayor. No puede afirmarse que existan claras asociaciones genéticas o del tratamiento inmunosupresor con la probabilidad de recurrencia. Hay quienes han asociado el trasplante con donante vivo relacionado con una mayor probabilidad de recurrencia, específicamente si hay una completa compatibilidad de antígenos HLA. La recurrencia de la Nefropatía por IgA no tiene habitualmente impacto en la función renal, al menos durante los primeros 10 años post trasplante. Sin embargo en estudios basados en datos obtenidos de registros, la recurrencia de glomerulonefritis ocupa el tercer lugar dentro de las causas de pérdida de injerto renal. Los datos no son concluyentes, por lo que la Nefropatía por IgA no representa de ningún modo una contraindicación para el trasplante renal, tanto de donante vivo como de cadáver.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

## CONCLUSIONES

### 1. Etiología/patogenia:

- Glucosilación anómala de IgA 1.
- Autoanticuerpos frente a IgA 1 con deficiencia de galactosa.
- Respuesta de IgA anómalamente activa.

### 2. Información clínica:

- Causa más frecuente de glomerulonefritis en todo el mundo.
- A menudo hematuria asintomática y/o proteinuria.
- Aumento de IgA sérica circulante.
- Recurre en trasplante el 30%.

### 3. Anatomía Patológica:

- Habitual hiper celularidad mesangial y aumento de la matriz.
- Frecuente: inflamación focal, segmentaria de los glomérulos.
- Menos frecuente: semilunas y/o necrosis.
- Inflamación intersticial con eosinófilos.
- Puede ser histológicamente normal (10%).

### Resumen del Tratamiento recomendado por presentación Clínica Nefropatía por IgA

PRESENTACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Hematuria macroscópica recurrente con función renal normal	No hay tratamiento específico
Proteinuria <1g/24 hs	Combinación de IECA-ARB
Proteinuria >1g/24 hs	Prednisona + IECA-ARB
Proteinuria >1g/24 hs + deterioro de la función renal >30 ml/m	IECA-ARB, Prednisona+Ciclofosfamida-Azatioprina-Micofenolato-CNI
Falla renal aguda	
Necrosis Tubular Aguda	Medida de soporte
Nefropatías por IgA+ Semilunas	Pulsos de solumedrol + Ciclofosfamida ¿Plasmaferesis)
<b>Mantenimiento</b>	Prednisona en descenso + Azatioprina + CNI+Micofenolato
<b>Síndrome Nefrótico con cambio mínimo en la MO</b>	Prednisona 1 mg/kg/día de 12 a 16 semanas
<b>Con creatinina &lt;30ml/min</b>	Tratamiento de soporte

- IF: Depósitos de IgA mesangiales (100%) C3 (90%), IgM (50%), C1q (10%).
- ME: Depósitos amorfos electrodensos en el mesangio (100%).
- Depósitos subepiteliales o subendoteliales ocasionalmente.

#### 4. Principales diagnósticos diferenciales:

- Purpura de Henoch Schonlein.
- Nefritis Lúpica.
- Glomerulonefritis post infecciosa (con predominio de IgA).
- Nefropatía por Ig A en la cirrosis hepática.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bo Ying Choy et al -Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (2003).
2. Chandrakantan Arun- Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation despite immunosuppressive regimens with mycophenolate mofetil-*Nephrol Dial Transplant* (2005) 20:1214-1221.
3. Clayton P et al. Steroids and Recurrent IgA Nephropathy after kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011, 11:1645-1649.
4. Ivanyi B- A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts, *Nat Clin Pract Nephrol* 4:446-57 (2008).
5. Ji S, et al The fate of glomerular mesangial deposition in the donated Kidney alter
6. McDonald SP, Recurrence of IgA nephropathy among renal allograft recipients from living donors is greater among those with zero HLA mismatches. *Transplantation* 27:759-62 (2006).
7. Ponticelli C, et al. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Pediatr Transplant* 8:334-8 (2004).
8. Frich G, et al Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 27:1479.
9. El Karoui K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis play a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. *Lidney int* 2011, 79:643.
10. Herzenberg AM, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy *Kidney int* 2011, 80:310.
11. Shi SF, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, 6:2175.
12. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Coppo et al, The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int* 2010, 77:921.
13. Tanaka S et al, Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy, *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8, 2082
14. Barratt, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney int* 2006, 69:1939.
15. Kunz R. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Inter Med Med* 2008:148-30
16. Remuzzi A et al, Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991: 39:1267.
17. Kanno Y et al. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive with IgA nephropathy: a 3-years follow-up. *Clin Nephrol* 2000, 54:360.
18. Russo D et al. additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999: 33:851.
19. Russo D, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001, 38:18.
20. Donadio JV . The role of fish oil/omega-3 acids, in the treatment of IgA nephropathy *Semin Nephrol* 2004, 24:225.
21. Raid, et al, Non-immunosuppressive treatment form IgA nephropathy. *AsystRev* 2011.
22. Floege J. Present and future therapy options in IgA-nephropathy. *J Nephrol* 2005, 18:354.
23. Locatelli. The patient with IgA glomerulonephritis-what is the role of steroid treatment?. *Nephrol Dial Transplant* 199, 14:1057.
24. Pozzi C et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999, 353:883.
25. Pozzi C et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:157.
26. Manno C, et al, Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE inhibitors with long-



- term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24:3694.
27. Ballardie FW, IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19:1041.
  28. Ballardie FW, Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:142.
  29. Pozzi C et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010, 21: 1783.
  30. Lai KN. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome : A long term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986, 26:174.
  31. Cheng IK. Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome disappearance therapy. *Clin Nephrol* 1983: 20.172.
  32. Woo KT et al. Effects of triple therapy in IgA nephritis: a follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol* 1991, 36:60.
  33. Yoshikawa N et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy treatment study group. *J Am Soc Nephrol* 1999:10:101.
  34. Kamei K et al. Long term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, 6:1301.
  35. Welch TR. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J Dis Child* 1988:142:789.
  36. Tumin. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003:18.1321.
  37. Galla JH. IgA nephropathy, *Kidney int* 1995, 47:377.
  38. Maes BD, et al Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004, 65:1842
  39. Lai KN. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short term controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987:295:1165.
  40. Kim YC. Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy. *Plos one* 2013.
  41. Abe S. Pregnancy in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991: 40. 1098.
  42. Abe S. The influence of pregnancy on the long-term renal prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994: 41:61.

## ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

# REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

*Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* es la publicación oficial de la **Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)**.

Acepta para su publicación Artículos Originales en español, portugués e inglés. Artículos de Investigación Clínica o Experimental, Medicina Social, Salud Pública y Bioética relacionados con la Nefrología Pediátrica.

ALANEPE se reserva todos los derechos sobre los manuscritos presentados.

Las decisiones editoriales finales son tomadas por el Comité Editorial, y la responsabilidad final corresponde al Director Editor de la Revista. Se reservan el derecho de rechazar artículos por razones éticas técnicas o científicas, así como sugerir modificaciones.

El manuscrito debe ser presentado por medios electrónicos, a doble espacio, Fuente 12, MS Word o equivalente

Cada presentación debe ser enviada con un **consentimiento de autoría y divulgación de potencial conflicto de interés**, forma que se puede encontrar en la página de ALANEPE y el consentimiento del Comité de Ética correspondiente y debe ser enviado por correo electrónico a: raexeni@gmail.com

### LA PUBLICACIÓN MÚLTIPLE

El Comité Internacional de Revistas Médicas (Grupo de Vancouver) aprobó una declaración de la publicación múltiple en mayo de 1983, como una guía para los autores y editores.

**Publicaciones Múltiples** son aquellas que se centran en la misma información, el contenido y el análisis, aunque su edición y presentación pueden ser diferentes. Las publicaciones múltiples pueden

ser paralelas o repetidas; **publicación paralela** es que se produjo para los lectores cuya lengua principal es diferente de la publicación primaria, y por lo tanto no tendrían acceso a la publicación primaria; esto también se llama la **publicación bilingüe**.

Esta clasificación incluye publicaciones secundarias dirigidas a médicos que no utilizan habitualmente métodos de indexación en su metodología actualización periódica. **Repetido o publicación duplicada** se refiere a la publicación múltiple para los lectores que son compartidos por fuentes primarias y secundarias y, posiblemente, utilizan métodos de indexación similares.

La política Editorial respecto a publicaciones múltiples es la siguiente:

Publicación en paralelo se acepta si:

- a) Los editores de ambas revistas se les informa, y el editor de la segunda revista tiene una reproducción de la primera versión;
- b) La prioridad de la primera publicación se respeta en un intervalo de al menos 2 semanas;
- c) El contenido de la segunda versión está escrita para un grupo diferente de lectores; en otras palabras, se trata de una simple traducción de la primera de la que a veces una versión condensada será suficiente;
- d) La segunda versión refleja fielmente la información y de la interpretación de la en primer lugar;
- e) Una nota al pie en la primera página de la segunda versión informa a los lectores y agencias de documentación que el trabajo fue editado y se publica para un público paralelo, utilizando la misma información. La primera página de la nota debe dar referencia suficiente y adecuada a la primera versión,
- f) En el curriculum vitae y los informes de productividad, las publicaciones paralelas se debe indicar de manera inequívoca.

La revista no acepta repetida o duplicada.

*Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* se adhiere a los principios definidos por el Consejo de Editores Científicos (CSE) disponible en [http://www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

Todos los manuscritos recibidos son revisados por dos expertos que pertenecen a una institución diferente a la que se originó el manuscrito. Los originales serán devueltos al autor para incorporar las sugerencias de los revisores. Los autores tienen 45 días para presentar la versión corregida. En caso de un conflicto de intereses entre autores y expertos, se debe agregar una nota a la sección de "Comentarios del Editor". Esta información se mantendrá confidencial.

## CUESTIONES ESPECÍFICAS

Las contribuciones se clasifican de la siguiente manera:

### 1. Editoriales

Los editoriales son ensayos breves que expresan el punto de vista del autor sobre un tema de Nefrología Pediátrica o sobre una publicación de investigación o revisión publicada en la misma edición. En general, son solicitados por el Comité Editorial a un autor o grupo de autores que se especializan en un tema.

Su contenido puede estar relacionado con un tema de puesta al día, o puede presentar el punto de vista de la Revista con respecto a un tema, sino que también podría referirse a las políticas editoriales, en cuyo caso, será firmada por los responsables de la editorial.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto, con 10 o menos referencias bibliográficas; no hay tablas o figuras, y tampoco Resumen.

### 2. Caso Clínico

El objetivo de la publicación de casos clínicos es informar y educar sobre aspectos específicos no descritas de una condición clínica específica o síndrome, para presentar un caso ilustrativo de una condición de baja prevalencia, o para informar de aspectos poco conocidos o de reciente desarrollo en los procedimientos de diagnóstico o terapéuticos.

La estructura debe ser similar a un artículo original y denominado "Casos Clínicos". Debe incluir una introducción, objetivos, Caso Clínico en detalle, y una conclusión.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto (1.500 palabras), con máximo de 15 referencias bibliográficas, y un número máximo de 2 tablas o figuras.

### 3. Artículo Original

Los artículos originales informan los resultados de los estudios de investigación en ciencias básicas o clínicas. Debe contener suficiente información para que el lector pueda evaluar los resultados, repetir los experimentos y evaluar los procesos intelectuales que se contienen en el artículo.

Este tipo de manuscrito debe ser muy estructurado. Se debe incluir un Título, Resumen en español/portugués e inglés, Introducción, Pacientes/Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones. Esta estructura debe aplicarse también a los resúmenes, que debe ser presentado en español/portugués e inglés. La longitud máxima recomendada es de 3.000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas, se pueden incluir un número máximo de 4 tablas o figuras.

Los artículos de informes de ensayos clínicos de intervención terapéutica deben estar registrados en uno de los registros de ensayos clínicos recogidos por la Organización Mundial de la Salud y el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. En la ausencia de un registro latinoamericano, se sugiere que los autores utilicen el registro [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). La identificación debe ser presentada al final del resumen.

Las instrucciones detalladas para las secciones siguen:

#### 3.1. Página de título

Debe contener el nombre de los autores, profesión, especialidad y afiliación institucional.

#### 3.2. Resumen

El resumen debe ser en español/portugués e inglés, y debe contener un resumen de menos de 250

palabras que describen: a) Objetivo, b) Pacientes y métodos, c) Principales resultados en forma cuantitativa si corresponde, y d) las conclusiones.

### 3.3. Pacientes y métodos

En esta sección se describe claramente la selección de sujetos para el estudio. Métodos, instrumentos y procedimientos se identifican con suficiente precisión para permitir a otros observadores a reproducir los resultados. Al utilizar los métodos establecidos y de uso frecuente, es suficiente con nombrar y citar referencias.

Cuando se publiquen métodos poco conocidos se debe proporcionar una breve descripción. Cuando los métodos son nuevos, o los métodos anteriores se modifican, deben incluirse descripciones precisas, con la justificación de su uso y la explicación de las limitaciones.

Cuando los experimentos se llevan a cabo en seres humanos o animales, es fundamental que se haga una declaración de que el proceso se revisará en función de la Declaración de Helsinki (1975) por una "ad hoc" Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación. El Consentimiento informado es imprescindible debiendo agregarse una copia junto con la carta de aceptación del Comité de Ética.

Todos los fármacos y compuestos químicos deben ser identificados por su nombre genérico, dosis y forma de administración. Siempre que sea posible, los pacientes deben ser identificados mediante números correlativos, no por sus, iniciales, o nombres. El número de sujetos y observaciones debe ser detallado, también el tamaño de la muestra, los métodos estadísticos y el nivel de significación estadística utilizada.

### 3.4. Resultados

Los resultados deben ser presentados secuencialmente, en concordancia con el texto, tablas y figuras. Los datos pueden ser mostrados en tablas o figuras, pero no ambos. Los resultados no deben ser descritos, así como se muestra en una tabla o figura. El texto sólo debe resumir o resaltar las observaciones más importantes. La presentación de

los resultados obtenidos en esta investigación no se debe mezclar con la discusión del tema.

### 3.5. Discusión

En esta sección se debe poner de relieve los aspectos nuevos e importantes del sujeto proporcionadas por su investigación y las conclusiones. Los datos de los resultados no deben ser repetidos. La implicancia de los hallazgos deben ser explícitos, sus limitaciones explicadas, y la relación con otros estudios deben ser exploradas en cada estudio e identificadas a través de la respectiva citación.

Las conclusiones deben ser sólidamente respaldadas por datos.

Los estudios que no hayan finalizado por el autor o de otros autores no deben ser utilizados como soporte o puntos de discusión. Nuevas hipótesis pueden ser ofrecidos en su caso, y claramente identificados como tales.

Esta sección termina con conclusiones obtenidas por los autores a partir de la experiencia.

### 3.6. Agradecimientos

Sólo las personas e instituciones que aportaron importantes contribuciones al trabajo pueden ser acusados.

### 3.7. Referencias

Las citas deben aparecer en el orden mencionado en el texto, las referencias deben ser identificados en el texto con números arábigos entre paréntesis, colocado al final del párrafo en el que se alude a. Deben ser numeradas Las referencias en cuadros o gráficos deben ser colocadas en el primer lugar en el que el texto alude a la tabla o gráfico correspondiente. Los nombres de las revistas deben abreviarse según la convención Index Medicus. Ninguna referencia se debe dar a las "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", que pueden ser insertadas entre paréntesis en el texto. Los trabajos oficialmente aceptados para publicación pueden ser incluidos; en ese caso, la referencia debe incluir, entre paréntesis, las palabras "en prensa". Los trabajos enviados para su publicación pero no aceptados oficialmente no se pueden añadir a las referencias, pero pueden ser citados en el texto entre paréntesis como "observaciones no publicadas".

El orden para cada cita debe ser la siguiente:

**a) Artículos de revistas:**

Apellido e inicial del autor (s). Mencione todos los autores cuando sean menores de seis, si tiene más de siete autores, citar los tres primeros, añadiendo 'et.al'.

El título, en su idioma original.

El nombre de la revista o la publicación del artículo debe ser abreviado según la nomenclatura internacional (Index Medicus), año de publicación, volumen, página inicial y final del artículo.

Ejemplo: 16. Guzmán S, Nervi F, Llanos O, et al. Despeje líquido alterada en los pacientes con pancreatitis aguda anterior. Gut. 1985; 26:888-891.

**b) Capítulos de libros**

Ejemplo: 18. Fine RN, Nissenson AR (2005). La diálisis clínica, cuarta edn. Appleton & Lange, Nueva York, pp 611-651.

**c) Referencias electrónicas**

### 3.8. Tablas

Cada tabla debe presentarse en hoja aparte, no en el texto. Los cuadros irán numerados en orden consecutivo, con un breve título. Cuando se requieran notas para aclarar el contenido, deben añadirse a los pies, no en la cabeza de la tabla. Las aclaraciones al pie de la tabla se deben añadir siempre que se utilicen abreviaturas no estándar. Cada tabla debe ser citada en forma consecutiva en el texto.

### 3.9. Figuras

Las figuras incluyen cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (radiografías, electrocardiogramas, gráficos, ecos, etc.). Las reproducciones fotográficas son aceptadas. Las imágenes y tablas deben ser enviados como un archivo en formato .JPG o .TIFF, con una resolución mínima de 300 dpi o superior.

Las letras, números y símbolos deben ser claramente visibles en toda la superficie de la fotografía, y tener el tamaño suficiente para ser legible cuando está reducido para su publicación. Los símbolos, flechas o letras utilizadas para identificar las imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas

deben ser de tamaño y contraste suficiente para ser detectado desde el medio ambiente. Cada figura debe ser citada en el texto de forma consecutiva.

Si una figura se reproduce a partir de material publicado, la fuente debe ser identificada, y el permiso por escrito del autor o editor debe obtenerse para reproducirlo.

### 3.10. Medidas

Las unidades de medida deben corresponder al Sistema Métrico Decimal (Annals of Internal Medicine 1979; 90:98-99). En español, los decimales se marcan con una coma, y miles y múltiplos de mil están separados por un punto.

### 3.11. Las reimpressiones

Los artículos deben ser solicitadas por escrito después de recibir la aceptación de la publicación. El costo se paga directamente a la prensa por el autor.

### 3.12. Autores

Debe enviarse una lista de autores. Se debe incluir sólo aquellos individuos que han participado de manera significativa en la obra publicada, por lo que deben ser responsables de su contenido. Colaboradores son aquellos que han contribuido de manera efectiva en el estudio: a) diseño, b) la recopilación de datos, c) el análisis de datos, d) el análisis estadístico, e) la edición de manuscritos, f) otros (se debe especificar).

Los autores deberán ser profesionales debidamente identificados por su nombre, inicial del segundo nombre y apellido o apellidos. También deben identificar su especialidad y subespecialidad, y el Instituto al que pertenecen. En el caso de los estudiantes, ellos podrán participar como co-autores,

### 3.13. Agradecimientos y diversas contribuciones

Como apéndice al texto, lo siguiente se debe añadir las siguientes contribuciones: a) reconocidas que no son autoría; b) el reconocimiento de la asistencia técnica; c) el reconocimiento del apoyo material y financiero, y d) las relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses.

El apoyo financiero o material de cualquier na-



turalidad debe ser especificado. Si se acepta el papel, todas las demás relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses deben ser incluidos como se especifica en la carta adjunta.

#### **4. Up to date**

Este tipo de artículo es generalmente solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Está escrito por reconocidos expertos en el tema, y contiene una visión general, los aspectos descritos recientemente, la experiencia personal del autor (s), y una propuesta para el futuro clínico y experimental en la zona.

#### **5. Revisiones**

Los artículos de revisión se resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico sobre la base de una búsqueda cuidadosa de la literatura médica. Dado que los estudios individuales pueden ser afectadas por muchos factores, la combinación de sus resultados puede ser útil para llegar a conclusiones sobre la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad específica.

Deben incluir un resumen estructurado que contiene los principales aspectos examinados, las fuentes de donde se obtuvo la información, la metodología para la búsqueda y selección de artículos utilizados para la revisión.

La longitud máxima recomendada es de 6.000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas recientes, un número máximo de 4 tablas o figuras se puede incluir.

#### **6. Cartas al Editor**

Cartas al Editor son una manera de que los lectores envíen preguntas o críticas de los sobre los artículos publicados. Los informes de investigación y casos breves también pueden ser publicados como cartas al Editor.

Pueden ser no más de 1.000 palabras de extensión, y contener más de cinco referencias. Se debe incluir un título que permita identificarlo.



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA  
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE  
**NEFROLOGÍA  
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación  
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)