ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica



ISSN 1667-4170

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial
Dr. Gustavo Gordillo Paniagua
Artículos
Homenaje a Dr. Gustavo Gordillo Paniagua (1923-2012)
Síndrome Urémico Hemolítico. El rol del bovino como reservorio de Escherichia Coli productores de verocitotoxinas (VTEC)
Recomendaciones de la Sociedad de Trasplantes de América Latina y del Caribe (STALYC) sobre el uso de medicamentos inmunosupresores genéricos en receptores de trasplante de órganos sólidos en los países de la región
Pediatric Nephrology Seminar. University of Miami. Leonard Miller School of Medicine. Pediatric Nephrology Seminar 2014 and Renal Pathology Course



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretario General

Dra. Vera Koch (Brazil)

Secretario Tesorero

Dr. Marcelo Tavares (Brazil)

Ex-Secretario General

Dr. Nelson Orta (Venezuela)

Secretarios Asistentes

Zona I: (Centroamérica, México y Caribe)

Dr. Ramiro García (Panamá)

Dr. Gilbert Madrigal (Costa Rica)

Zona 2: (Venezuela, Colombia, Ecuador,

Perú y Bolivia)

Dra. Lissys Castillo (Venezuela)

Dr. Oswaldo Freyre (Ecuador)

Zona 3: (Paraguay, Uruguay, Brazil,

Argentina y Chile)

Dr. Francisco Cano (Chile)

Dra. María del Carmen Laso (Argentina)

Presidente y Co-Presidente del

X Congreso de Alanepe 2014:

Dres. Oscar Hernández y

Luz Esthella González (Colombia)

Representantes ante IPNA

Secretaria Asistente de IPNA:

Dra. Vera Koch (Brazil)

Consejeros ante IPNA

Dr. Jorge Ferraris (Argentina)

Dr. Paulo Koch Nogueira (Brasil)

Dra. Mara Medeiros (México)

Dra. Natalia Mejia (Colombia)

Secretaría General

Presidente Uriburu 1001

(1643) Beccar • Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Telefax: (54) 11 4743-3088

E-mail: rexeni@pccp.com.ar

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



telefax: 54-11-4327-1172 ideografica@netizen.com.ar

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable: Dr. Ramón Exeni (Argentina) Coeditores:

Carlos Saieh Andonie (Chile), Francisco Cano (Chile) y Marcelo Tavares (Brasil)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez, Enrique (Chile)

Ariza, Marcos (Venezuela)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Barros Amin, Adauto (Brasil)

Bercowsky, Alberto (Venezuela)

Bibiloni, Norma (Argentina)

Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)

Bosque, Milagros (Venezuela)

Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)

Briones, Liliana (Argentina)

Caletti, María Gracia (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Casellas, José María (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

Caviedes, Nury (Venezuela)

Chávez, Juan (Venezuela)

Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)

Delgado, Norma (Argentina)

Diéguez, Stella (Argentina)

De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Espinosa, Digna (Cuba)

Fernández de Castro, Juan (México)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florin, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gallo, Guillermo (Argentina)

García Alvarez, Ramiro (México)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Garin, Eduardo (USA)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Goldraich, Noemia (Brasil)

Gomez, Ariel (USA)

Gordillo de Anda, Rodolfo (México)

Gordillo Paniagua, Gustavo (México)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Goretti Penido, María (Brasil)

Grimoldi, Irene (Argentina) Grünberg, José (Uruguay)

Guignard, Jean-Pierre (Suiza)

Hernández, Rodolfo (Costa Rica)

Higueras, Walter (Perú)

Inchaurregui, Elida (Argentina)

Koch. Vera (Brasil)

Lagomarsino, Edda (Chile)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Laso, María del Carmen (Argentina)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Mayado, Cristina (Uruguay)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejia, Natalia (Colombia)

Mena Castro, Emilio (República Dominicana)

Mendilaharzu, Fernando (Argentina)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Mota Hernández, Felipe (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Ojeda Duran, Simón (México)

Orta Sibu, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Remedi, Roberto (Argentina)

Repetto, Horacio (Argentina)

Restrepo, Consuelo (Colombia) Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Rodríguez Soriano, Juan (España)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaño, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Sebastián Ruiz, María José (México)

Seguias, Nahem (Venezuela)

Sierro, Alicia (Argentina)

Strauss, José (USA)

Toporovsky, Julio (Brasil)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela) Valdez, Martín Santiago (Cuba)

Vallejos, Graciela (Argentina)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

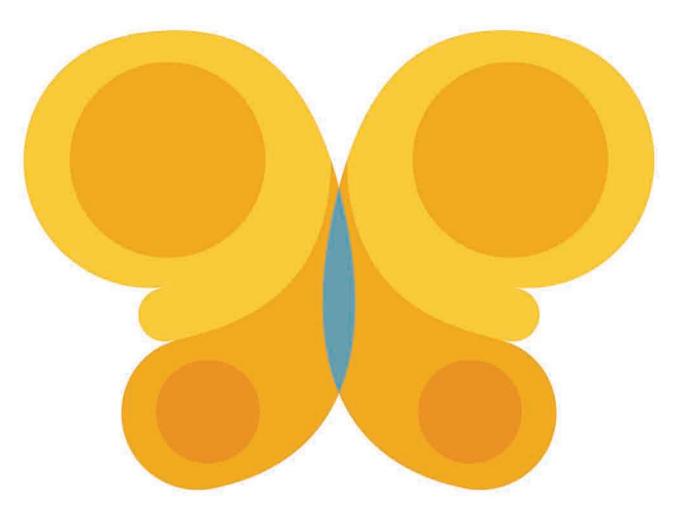
Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina) Zilleruelo, Gastón (USA)



X Congreso de ALANEPE Cartagena · Colombia

Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

10, 11, 12, 13 de Septiembre de 2014 Cartagena - Colombia



ISSN 1667-4170



NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial
Dr. Gustavo Gordillo Paniagua
Artículos
Homenaje a Dr. Gustavo Gordillo Paniagua (1923-2012)
Síndrome Urémico Hemolítico. El rol del bovino como reservorio de <i>Escherichia Coli</i> productores de verocitotoxinas (VTEC)
Recomendaciones de la Sociedad de Trasplantes de América Latina y del Caribe (STALYC) sobre el uso de medicamentos inmunosupresores genéricos en receptores de trasplante de órganos sólidos en los países de la región
Pediatric Nephrology Seminar. University of Miami.
Leonard Miller School of Medicine.
Pediatric Nephrology Seminar 2014 and Renal Pathology Course

Arch Latin Nefr Ped 2013;13(1):2

EDITORIAL

Dr. GUSTAVO GORDILLO PANIAGUA

Este número está dedicado al *Dr. Gustavo Gordillo Paniagua*, creador de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

Me es muy difícil transmitir mis sentimientos hacia Gustavo. Lo conocí siendo yo alumno en el Curso Monográfico de 1973, y la relación se fue fortaleciendo hasta llegar a tal grado que en los últimos años, y muy unidos en la preparación del libro *Nefrología Pediátrica*, Gustavo pasó a ser parte de mi familia, de mi hospital y de mis más caros sentimientos, a los que no puedo calificar por su profundidad; no encuentro palabras para definirlos.

Ademas de los aspectos científicos, libro, Congresos de Alanepe, Congresos en su homenaje en Maracaibo, Tlaxcala, Buenos Aires, la amistad que nos unía se fortaleció con sus frecuentes viajes a Buenos Aires donde pasamos veladas inolvidables, Navidad y Año nuevo incluídas, junto a Bony, que complementó y cultivó esta relación

El momento más emotivo de mi relación con Gustavo fue el día en que me regaló en una reunión en su homenaje efectuada en Tlaxacla (México) la máxima distinción que él había recibido como nefrólogo, el Riñón de Oro que le adjudicó la *European Society Pediatric Nephrology*. Las palabras que precedieron a la entrega de tan preciado premio me impactaron profundamente, y las guardo para mí, en lo más profundo de mi ser.



En este número está reflejado el sentimiento de todos los Nefrólogos Pediatras de Latinoamérica por Gustavo y aunque nunca podremos hacer lo que se merece, valga este homenaje en su memoria.

Dr. Ramón ExeniEditor

Dr. GUSTAVO GORDILLO PANIAGUA

(1923-2012)

El maestro Gustavo Gordillo Paniagua nació en Comitán, Chiapas, el 20 de mayo de 1923. Realizó sus estudios profesionales en la Escuela Médico Militar (1941-1946), sus estudios de posgrado en el Hospital Infantil de México (1948-1950) y en la División de Metabolismo del *Children Medical Center* de Boston (1952-1954).

Al concluir sus estudios de posgrado fue nombrado Investigador de Tiempo Exclusivo del Departamento de Hematología y Nefrología del Hospital Infantil de México, a cargo del Dr. Rafael Soto Allende. En 1961 fundó y fue el primer Jefe del Departamento de Investigación

en Nefrología, de nueva creación en la misma institución hospitalaria y pionero en el ámbito nacional e internacional. Permaneció en ese cargo con actividades prolíficas, tanto de investigación como de docencia, hasta su jubilación el año de 1990.

En 1990 fue solicitado por la Universidad La Salle para crear y dirigir la División de Posgrado de la Facultad de Medicina (1990-2000), y permaneció como miembro del Consejo Académico de la Facultad hasta 2005.

La primera línea de investigación desarrollada por el maestro Gordillo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez fue en relación con las alteraciones hidroelectrolíticas del niño desnutrido con diarrea aguda. Esto llevó a la disminución de su elevada letalidad, que se debía principalmente a la corrección inadecuada de dichos cambios, que no eran sino parte de las características mismas de la desnutrición crónica.

En esta misma línea de investigación, los estudios realizados en niños con desnutrición grave permitieron definir una nueva entidad en ellos: la nefropatía kaliopénica por grave deficiencia de potasio.

Otra línea de investigación fue el estudio histopatológico de las principales enfermedades renales de los niños por medio de la biopsia renal percutánea, procedimiento introducido en el Departamento de Ne-



frología desde 1967. Con este recurso fue posible contribuir al pronóstico de las glomerulonefritis y algunas nefropatías túbulo-intersticiales, al realizar el estudio inmunohistopatológico renal al inicio de las manifestaciones de la enfermedad y establecer las correlaciones clinicopatológicas en niños con síndrome nefrótico, síndrome nefrítico agudo y nefropatías por analgésicos, entre otras. Estos pacientes pudieron tenerse bajo observación por varios años como pacientes ambulatorios.

Estos estudios, pioneros a nivel internacional, llevaron a que se invitara al Departamento de Nefrología al Estudio

Internacional de Enfermedades Renales en los Niños (International Study of Kidney Disease in Children), en el cual el maestro Gordillo tuvo, en todo momento, una participación destacada. El desarrollo del Departamento de Nefrología en sus primeros 20 años culminó con la publicación de cinco libros: Nefrología Pediátrica, Epidemiología y Prevención de las Enfermedades Renales, Deshidratación Aguda en el Niño, Procedimientos de Diagnóstico y Terapéutica en las Enfermedades Renales de los Niños y Electrólitos en Pediatría: Fisiología y Clínica. Dichas obras marcaron un hito en el conocimiento nefrológico de su época y tuvieron gran impacto en la comunidad pediátrica y nefrológica pediátrica de México y de América Latina. Fueron producto de más de 150 investigaciones dirigidas y publicadas por el maestro Gordillo y sus colaboradores: 17 publicaciones en revistas extranjeras; 126, en revistas nacionales; 9 colaboraciones en libros extranjeros y 15 colaboraciones en libros nacionales. Así mismo, se efectuó el primer trasplante renal en niños en México.

Además de fundar el primer servicio de Nefrología Pediátrica en todo el mundo y seguramente con éste aval, el maestro Gordillo logró organizar y presidió el Primer Simposio Internacional de Nefrología Pediátrica, en Guadalajara, Jalisco, en diciembre de 1968, con lo que lanzó la presencia de México al ámbito internacional y del cual se derivó la fundación de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica y de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica, de la cual fue también su presidente.

Además, fue presidente y fundador de la Sociedad Mexicana de Nefrología, del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas y miembro honorario de 40 sociedades de investigación, nacionales e internacionales.

Para conmemorar sus XXX años de recepción profesional se le distinguió con la publicación de un libro "Tópicos Selectos de Nefrología" redactado por varios de los "monstruos" de la Nefrología Pediátrica del mundo hace 36 años. Fue un tributo universal a su labor, que aun tiene vigencia, en el que participaron 60 distinguidos nefrólogos pediatras de varios países del continente Americano y de Europa.

Recibió otras importantes distinciones, entre las cuales destacan las siguientes: Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina de México, Premio "Federico Gómez" de la Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México, Premio a la Excelencia Médica otorgado por la Secretaría de Salud de México, Presea el "Riñón Dorado" de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica y el Reconocimiento "Ira Greifer Award", máximo galardón de la Nefrología

Pediátrica Internacional en Nueva York, en julio de 2010.

Estamos convencidos de que el reconocimiento más importante y permanente que ha recibido y recibirá el Maestro Gustavo Gordillo, es aquel que le profesan con admiración y respeto sus alumnos, nefrólogos pediatras formados bajo su tutela, provenientes de todos los ámbitos del territorio nacional y, prácticamente, de todos los países de América Latina y el Caribe.

Muchos de sus alumnos fueron, a su vez, pioneros en sus lugares de origen en la creación y desarrollo de servicios de Nefrología Pediátrica. Mantienen vivo y vigente su pensamiento, su lucha incansable en el desarrollo de la Nefrología Pediátrica en beneficio de los miles de niños que en nuestra América padecen enfermedades que afectan la estructura y el funcionamiento renal y, sobre todo, su disposición siempre presente para enseñar, educar y mostrar el camino correcto con su ejemplo.

Su influencia decisiva marcó el camino de vida de sus alumnos y nuestro mejor homenaje a su memoria será mantener vigente esa tradición de alto nivel de atención médica en el campo de las enfermedades renales, y de búsqueda permanente de respuestas a las múltiples interrogantes que sigue y seguirá planteando la Nefrología Pediátrica.

Dr. Felipe Mota Hernández Dr. Luis Velásquez Jones

Recuerdo de su esposa

GUSTAVO GORDILLO COMO COMPAÑERO DE VIDA

"Hay un lugar donde no pueden morir nuestros muertos, ese lugar es dentro de nosotros mismos". Mauricio Maeterlinck

La palabra *compañero* condensa lo que Gustavo representó para mí, su esposa. Marido amoroso y amigo entrañable e indispensable. Recorrimos juntos 32 años del camino de nuestras vidas, compartiendo momentos transcendentes así como insignificantes. Tengo presente ahora, cuando ya todo es recuerdo, nuestras sonrisas despreocupadas y los momentos intensos de alegría, dolor y tristezas. Amante de los viajes, de la buena mesa, de la lectura, del cine, de las pláticas, del club donde hacía gimnasia y de la vida familiar y social, en fin, multifacético. El trabajo en el Hospital Infantil, en su Servicio, la relación con los niños, familiares, colegas y alumnos, el enseñar y el asistir fueron motores en su vida.

Gustavo era un buen conversador, cuando hablaba lo hacía con modestia, no alardeaba de su saber sino que transmitía anécdotas, conocimientos, experiencias, dudas, atravesados siempre por sus afectos y subjetividad. En sus charlas tendía a incluir a todos los que nos encontrábamos cerca, sabía callarse, pasar el micrófono y escuchar con la atención y curiosidad de quien no cree tener la verdad revelada. Era un verdadero placer estar y compartir las horas, el tiempo con él.

Le encantaba dialogar y discutir sobre política; le indignaban las injusticias sociales y personales. Era profundamente democrático y socialista, pero cuando se enojaba mucho por la corrupción y el mal manejo político, un revolucionario oculto surgía, junto a la fantasía de terminar con la inequidad existente. Ésta era una de sus tantas posiciones éticas.

La responsabilidad y el interés por lo social, fueron valores esenciales para él, ya muy enfermo, en silla de ruedas y sintiéndose mal, fue a votar. Después, con una sonrisa y gesto de alivio me dijo: "pude hacerlo", y ese día lo ví más contento hablando de las elecciones y del futuro de México, de su país.

Le gustaba leer y mucho. Mientras sus ojos se lo permitieron, fue un voraz lector de novelas e historia. Cada año solía repetir: "Ahora le toca el premio Nobel de Literatura a Phillip Roth o Henning Mankell", sus autores preferidos. Disfrutaba de la música clásica y el jazz, salpicados por la marimba chiapaneca y canciones de Chabela Vargas.

Cuando se jubiló del Hospital Infantil, tomó la coordinación del Posgrado de Medicina de la Universidad La Salle, continuó con su consultorio y comenzó a asistir a seminarios sobre Historia de México, y a talleres de escritura para hacer mejor su autobiografía, sus "Memorias de la Desmemoria", como solía llamarla y que, lamentablemente, no pudo terminar. Nos dejó en cambio algunas muy buenas poesías.

Vivir con Gustavo era estar en una situación de cariño, respeto y reciprocidad, en la cual, el dar y recibir eran espontáneos, donde los roles y responsabilidades se daban por sentados, y pocas veces se discutían; de ello se desprendía una atmósfera de seguridad, libertad y solidaridad, que siempre nos acompañó y que ahora, a pesar de la tristeza, sigue estando conmigo.

El ir perdiendo la vista e ir dejando sus libros, su cine, su club, su vitalidad, constituyeron fuertes heridas, que afrontó con la fuerza y entereza que lo caracterizaban. Le apostó a la vida hasta el último momento, pero como era de esperarse, la muerte le ganó.

Eso sí, lo que nunca podrá ser matado, reducido a cenizas, serán su generosidad, sus ideas, su pensamiento, todo lo que él sembró y dejó como huellas en tantas vidas, la mía para empezar, la de sus hijos y nietos, la de sus amigos, y en tantas historias familiares y personales donde la enfermedad, la salud, la esperanza y el desconsuelo se entremezclaban.

Se fue con más dolor por la muerte que miedo a morir, por el dolor de saber que nunca más estaría con los seres que tanto amaba. En esos momentos, me dijo: "No quiero dejarte sola", y a mí lo único que se me ocurre responder ahora, es que no me resigno a la ridícula idea de no volver a verlo nunca más.

Recuerdos de sus hijos y nietos

NUESTRO PADRE

Me dice: "Tengo nostalgia por el pasado. O bien el pasado es un gran vacío, hay que llenarlo de futuro." O más bien de estos diálogos platicamos cuando revisamos algunas películas que recientemente habíamos visto. La más evidente *Blade runner*.

Gustavo Gordillo Paniagua es nuestro padre. Fue un padre diferente para cada uno. Para mí fue dos padres. Del primero tengo la siguiente imagen de 1968, que desde entonces siempre me acompañó.

La manifestación silenciosa. Solo se oían el traqueteo de los tacones contra el pavimento en cada lugar por donde pasábamos. El silencio era interrumpido por los aplausos y las ovaciones. Éramos sin duda los hijos predilectos de la ciudad de México.

Al llegar al cruce de Reforma con Bucareli –donde estaba El Caballito- volteé por el rumbo de Excélsior y descubrí entre la multitud a mi papá. Me acuerdo de él: entusiasmado, casi eufórico, aplaudiendo a los estudiantes pero particularmente a su hijo. Él que había participado activamente en el movimiento médico de 1965. Él, ya entonces una eminencia en su especialidad: Nefrología. Él, la imagen fría y distante que yo había construido sesgadamente en aquella entrevista con Elenita Poniatowska publicada en Siempre!, sería en 1966 o 1967. El pretexto ideal para mi rebeldía. Ese día me topé con un padre solidario y amoroso. Y mi rebeldía agarró otro rumbo.

Del segundo padre no cultivo una imagen. En vez de una foto es una película, que comenzó a principios de los ochentas y fue desarrollándose a lo largo de tres décadas. Me veo con Bony y mi papá, en la sobremesa, discutiendo apasionadamente sobre temas políticos de México y del mundo, sobre libros y desde luego sobre películas.

Si el primero es el padre amoroso y solidario, el segundo es el padre compañero, amigo sabio, interlocutor desde las izquierdas. Con él y con Bony deliberamos más que simplemente platicar y vimos pasar para bien y para mal los momentos más dramáticos de estas historias que como ciudadanos del mundo nos ha tocado atestiguar.

Gustavo, mi padre es muchos padres para cada uno de sus cinco hijos. Pero si hay algo que pudiéramos decir todos y todas desde nuestras distintas experiencias con él y a través de él es que también nosotros y nosotras, ante su ausencia, tenemos nostalgia del futuro que en buena parte construimos con él y gracias a él.

Gustavo Gordillo de Anda

Es ciertamente dolorosa la partida de un ser querido en especial si se trata de alguno de tus padres. Todavía sufro y extraño a mi madre quien murió hace 35 años y ahora la reciente partida de mi querido padre; le extraño mucho.

De él aprendí muchas cosa. Me sorprendía en mi infancia verle llegar tarde y cansado y verlo después de cenar acostarse a leer sus revistas cientifícas o algún libro interesante; a él le debo la curiosidad por la ciencia y el esmero en el trabajo, sus elevados pricipios de ética profesional, el cuidado de sus pacientes y la confianza que era capaz de imbuir a pacientes y colegas. Su arte para la docencia y su capacidad de atender, escuchar comprender a sus pacientes y sus familiares pero tambien a sus alumnos, colegas y amigos.

Pierdo a mi padre y amigo pero conservaré en el alma todas sus enseñanzas y principios que me enseñó y como él decía "hay que gozar la vida que solo es una y disfrutar la presencia y cariño de familiares y amigos".

Rodolfo Gordillo de Anda

Este es un agradecimiento a para ti, mi Papi y amigo:

Gracias por ser mi papá, el que me dio la vida, me enseñó a caminar y si caigo, a levantarme, a nadar y saber flotar en cualquier situación, a ser honesta, honrada y amar con intensidad a todo lo que me rodea, a sentir el dolor ajeno y hacer algo para aliviarlo!

Todo eso que nos dejaste. Aún se siente en mi ser, aunque la ausencia es tan grande, aun te puedo imaginar aqui caminando, platicando y sonriendo, TU mi gran amigo!!

Tu presencia dejó huellas inborrables en todo el mundo, es triste no tenerte aquí y saber que nunca más podré abrazarte y besarte, pero cuando estábamos juntos la calidad sobrepasaba la cantidad. Por eso brindo todos los días y así les pido a todos ustedes que levanten sus copas y digan: "happy hour, Gustavo, por siempre".

Verónica Gordillo

Nos enorgullece dirigir estas palabras a una persona tan especial para nosotras, no sólo por haber sido el cincuenta por ciento de la mezcla en la esencia de la materialización de nuestra existencia, sino también por haber sido un claro ejemplo de persona tan amorosa y dedicada a su profesión, que con su entrega humanística y solidaria hacia el dolor ajeno brindó de forma desmedida miles de acciones de calidad y calidez para dar en lo humanamente posible soluciones a sus enfermedades.

Como padre nos obsequió generosamente su amor y apoyo. Nos brindó los instrumentos necesarios para desarrollar una fortaleza sólida basada en honestidad, amor y sensibilidad hacia la miseria e injusticia social.

Tuchee

Nuestro padre, el Dr. Gustavo Gordillo Paniagua tuvo que vencer demasiadas adversidades, desde sus orígenes en lugares muy carentes de las necesidades básicas hasta el no contar con medios suficientes para sus estudios profesionales.

Sin embargo, venció todo eso y logró ser uno de los pioneros nefrólogos a nivel mundial, dando todos su conocimientos, sabiduría y virtudes y dejando en su familia su buen ejemplo y gracias a todo esto nos hemos formado con lo mejor de nuestro padre.

Gabriel Gordillo

COMO ABUELO

"Gustavo" lo llamábamos en nuestra infancia, así lo prefería él; y aunque años después acogería el título de "abuelo", la relación que construimos alejada de convencionalismos, nos permitió conocer a Gustavo Gordillo Paniagua como persona, sus aventuras, sueños e inspiraciones, y gozar de esos momentos de complicidad que existen entre abuelo y nietas.

Este abuelo desafiaba en todo momento paradigmas, y el "ser abuelo" no era la excepción. No nos llevaba a jugar, o nos ponía películas infantiles; a él le gustaba sentarse en su sala junto a Casimiro y platicar sobre las últimas noticias que aparecían en el periódico o que había escuchado en la radio.

Para él, éramos pequeñas personas dignas de sus conversaciones y disertaciones más profundas, le gustaba preguntar y escuchar nuestra opinión; aunque en ocasiones abrumadora, esta libertad de sentarte a la mesa y platicar con él a nivel de pares estimulaba nuestro crecimiento.

Al revivir a nuestro lado aquellos años de estudio en la Médico Militar a los que seguiría su estancia en Harvard, codeándose con los grandes de la época sin que le pasara por la mente convertirse en uno de los pilares de la Nefrología Pediátrica, nos demostraba que todo era posible. Sus vivencias, dignas de ser catalogadas como historias fantásticas, definen en parte, nuestras aspiraciones. Su vida fue interesante, desafiante, admirable y feliz; su trabajo tocó y salvó muchas vidas; y su obra define y definirá muchas generaciones. Que gran orgullo es sabernos nietas de quién recibe este reconocimiento.

Con él, no había preguntas prohibidas, y muchas de sus respuestas, por francas, nos sacaban más de una sonrisa... Y él te sonreía de vuelta, con esa risa suya tan particular que hoy, se extraña profundamente.

Irene y Tuchee Gaona Gordillo

Filosofo, Innovador, Pionero, Visionario, Pediátra Nefrólogo

GUSTAVO GORDILLO

UNA ESTROFA DE UN PENSAMIENTO EN TRES ESTROFAS

La vida no es la vida que vivimos. La vida es el honor y es el recuerdo. Por eso hay muertos que en el mundo viven y hombres que viven en el mundo muertos Antonio Muñoz Feijoo (1851-1890) Méjico

Una partida extraña, la de gente como Gustavo, que se van, quedándose. Se queda en cada quien que tuvo la suerte de vivirlo más que conocerlo. Sus vivencias, quedan en nuestros genes de los afectos, de manera de querer al otro, de admirar su audacia y pasión por lo que creía, lo vibrante de su conversación y la generosidad sin límites en su entrega de dar ideas, conocimientos, afectos, enseñar diversas perspectivas del mismo desafío. Amó y respetó al diferente y a lo diferente, la diversidad era su paisaje.

Gordillo en los tempranos '60 fue un puntal en la defensa en la equidad al acceso a los servicios de salud sin considerar el medio social. Confrontó con hidalguía, desde su perspectiva humanística, las corrientes demagógicas en boga, que era un derroche de dinero tratar a niños urémicos sin haber solucionado los problemas nutricionales y sociales, que, traducido a la realidad, significaba, la discriminación, que habría una medicina para ricos y otras para pobres. "José, me decía, nadie tiene derecho a decidir sobre una vida ajena".

En los cursos enseño con pasión, fascinado con la tecnología, la homeostasis. Sin limitarse al medio interno, la extendió al medio externo, a la sociedad y enfatizaba la estrecha interrelación entre ambos, la salud como un constructo social.

Ese invento fundacional gordilleano, el Primer Servicio de Nefrología Pediátrica "del Infantil" era una clínica y un laboratorio con catéteres, máquinas, infusiones, como instrumentos para abordar el salvataje del paciente y escudriñar con la misma intensidad la trama social de los pacientes

Su impacto se extendió en la manera de ver la vida, las relaciones humanas, de enfocar los problemas sociales y de ese ejercicio que desarrolló con destreza única, la amistad, ayudarnos a desarrollar la autoestima, a reconocer la potencialidad del aporte latinoamericano al desarrollo de la especialidad.

Gustavo fue un creativo e innovador mayor, creó en los años '50 el primer Servicio de Nefrología Pediátrica en el Hospital Infantil de México y organizo el Primer Seminario internacional de Nefrología Pediátrica en Guadalajara en 1968, muchos años antes, de la creación de IPNA, el año mas probable es 1971 y de los congresos internacionales.

Hemos aprendido de él la homeostasis biológica, pero no fue lo más importante; en tantos e incontables encuentros, que siempre nos parecen pocos, enseñó los otros valores, a distinguir la amistad y la solidaridad de tóxicos humanos, la vanidad, la traición, la soberbia, la adulonería, entre otros. Lamentamos juntos que esos tóxicos, de alto riesgo para la homeostasis humana, no fueran dializables. Felizmente mucho aprendimos de ti de la prevención, filtros para dejar entrar a alguien en los afectos.

Vivimos en el vértigo tecnológico, cada vez más rápido, mas pequeños sus productos, el nano inimaginable en su casi infinita pequeñez... Sin embargo, todo aquello que desde que se inventó, los valores, a través del tiempo y la vida están tan vigentes, siguen casi sin modificación en su puesta en práctica, y en el misterio, la amistad, el amor, la solidaridad, y la otra faceta de la gente, la crueldad y la indiferencia.

En los exquisitos coloquios con Gustavo, las palabras eran, en extremo avaras, para expresar el pensamiento y la profunda reflexión que contenían, que pretendían emerger del espíritu. Casi a nivel acoso, le instaba a abordar otro recurso: la poesía. "Gustavo—trataba de convencerlo—, el lenguaje poético está en todos. La inspiración esta rodeándonos sin pausa, basta mirar y vernos, reflexionar sobre nuestras vidas, los devenires tan misteriosos de la actitud de los hombres, el heroísmo, la crueldad, la entrega, y esa posibilidad

de amar, tan abstracta y tan difundida, tan aislada de la cultura".

Pasaron muchos años de mi actividad proselitista. Un día llega el poema, quizás el único que escribió. Los versos, dicen todo, del hombre humilde que reconocía "no sé hacer..." Pero que enseñó a una pléyadas de pediatras no solo a hacer, sino a pensar y reflexionar, sobre nuestra esquiva, sinuosa e inascible realidad.

YO NO SE HACER VERSOS

Yo quiero ser poeta a la antigua, con papel y un lápiz; sentado en el jardín.
Contemplando las flores, escuchando los pájaros.

Yo no sé hacer versos, pero veo poesía en la linda mariposa de color chocolate y rayas amarillas. Y aunque soy un poco sordo, por las noches escucho la sinfonía de grillos y el croar de las ranas.

Aunque yo no haga versos, puedo ser un poeta que mire... y que escuche la poesía.

Gustavo

José Grunberg (Uruguay)

DOS ANÉCDOTAS

Me gustaría compartir dos anécdotas de mi Maestro Gustavo Gordillo, relacionadas conmigo:

El 19 de Noviembre de 1979, en un magno evento académico de las Jornadas del Hospital Infantil de México realizado en el Palacio de las Academias en el Centro Médico Nacional, de la ciudad de Mexico, las autoridades del HIM, entregaban los dos premios relevantes de la institucion: 1) El Premio "Dr. Federico Gomez", al médico de la institución mas relevante de ese año, cuyo honor recayó en el maestro Gordillo, y 2) El premio "Dr. Luis Torregrosa" otorgado al residente de la institución, mas destacado de ese año, cuyo honor recayó en mi persona.

En el momento de la entrega, ambos agradecimos el honor recibido y posteriormente el Dr Gordillo me felicitó.

Días después, como estaba realizando mi pasantía por Nefrología, el Dr Gordillo al concluir la revista con los pacientes, se me acercó, habló largo rato conmigo y finalmente me invitó a que realizase la especialidad de Nefrologia Pediatrica con él. Eso significó para miíun gran honor, pues era excepcional en el Dr Gordillo hacer ese tipo de ofrecimiento, como me lo confirmó tiempo despues el Dr. Ricardo Muñoz Arizpe.

Así fue que al concluir mi residencia de Pediatría, concursé el unico cargo disponible como Residente de Nefrología Pediátrica en el HIM para el lapso 1980-82 y, por méritos académicos, lo obtuve.

Tiempo despues de haber comenzado mi residencia de Nefrología Pediátrica, tanto mis profesores, como las bioanalistas del Departamento de Nefrología, comenzaron a llamarme por cariño, *ELIXIR* (en vez de llamarme por mi nombre, el cual era extraño en México), hasta que un día, el maestro Gordillo al efectuar la revista a los niños enfermos notó mi ausencia, —en ese momento me encontraba ocupado con mis funciones como Jefe de Residentes—.El maestro le preguntó a los Doctores Mota y Muñoz: ¡Donde estas mi querido Elixir? ¿Dónde *está?* Al poco tiempo, yo me incorporé a



El Dr. Gustavo Gordillo con sus alumnos Dr. Oswando Alcalá y Dr. Eliéxer Urdaneta-Carruyo, con motivo de conferírsele la Orden "*Don Tulio Febres Cordero*", por la Asamblea Legislativa del Estado Mérida, Venezuela, 1994.

la revista y al concluír la misma el Dr. Mota me expresó delante de todos: *En tu ausencia, el maestro te bautizó, ahora eres nuestro querido Elixir!* ¡Enhorabuena!

A partir de entonces, fui el *querido Elixir* para mi Maestro, para mis profesores el Dr. Mota y el Dr. Muñoz y para todo el personal del Departamento. Aun hoy, cuando varios de ellos me escriben, lo hacen siempre con ¡la misma distinción hacia mí!

El Dr.Gordillo, me enseñó mucho más que Nefrología Pediátrica; fue para mí un maestro único y excepcional: como médico clínico y fisiólogo renal, como profesor universitario y como médico pediatra visionario y comprometido con la medicina de su tiempo. Como homenaje hacia lo que él como mi maestro significó en mi vida, en Venezuela guardo con gran cariño sus cartas, que siempre me envío con el mismo encabezado: "Mi Querido Elixir ..."

GUSTAVO GORDILLO, UNO DE LOS PRIMEROS RENOLOGISTAS PEDIÁTRICOS

La década de los años '50 se caracterizó por la explosión de nuevos conocimientos en el área del riñón. La fisiología renal progresaba gracias a las técnicas de micropunción tubular. El médico cubano Pérez Ara desarrolló la técnica de la biopsia renal percutánea. El estudio histológico de las glomerulonefritis evolucionó gracias a la contribución, entre otros, de la Dra. Renée Habib. W. Kolff desarrolló el riñón artificial para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. Los equipos de J. Hamburger en París y de J. P. Merril en Boston realizaron los primeros trasplantes renales con donante vivo consanguíneo y Scribner publicó por primera vez, en 1959, un trabajo pionero acerca del tratamiento mediante hemodiálisis de los pacientes con fracaso renal crónico.

Henry Barnett y Chester Edelmann han ubicado el principio de Nefrología Pediátrica en la década de los '40, en la que se empezaron a reconocer las características de inmadurez del riñón del recién nacido y los procesos de crecimiento y desarrollo que tienen lugar en ese órgano después del nacimiento.

Russell Chesney, además del avance en las biopsias percutáneas, la diálisis y el trasplante, ha señalado como crucial el momento en el que se descubrieron armas terapéuticas útiles en el tratamiento de la, entonces, llamada nefrosis lipoidea. Y es que en un mismo año, 1950, se dispuso sorprendentemente de tres fármacos eficaces en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático, la cortisona, la ACTH y la mostaza nitrogenada. La mortalidad de la nefrosis lipoidea era de 88% antes de la introducción de la quimioterapia (sulfonamidas, penicilina, estreptomicina) y de 40% después de su empleo. Pero todo esto son las "catacumbas" de la Nefrología y de la Nefrología Pediátrica.

Lo que hemos referido hasta ahora son los hallazgos precursores realizados por distintos grupos de médicos o por fisiólogos, pero la especialidad no existía, imbuida en el seno de las "grandes" especialidades como la urología, la medicina interna o la pediatría. Ni siquiera sabían su nombre. Algunos médicos británicos miembros de la denominada *Renal Association* empezaron a autodenominarse "renologistas".

No obstante, la avalancha de nuevos conocimientos y la necesidad profesada por los precursores condicionó que, en 1960, se creara la Sociedad Internacional de Nefrología y, en 1963, la *European Dialysis and Transplant Association* (EDTA). Para la creación de la subespecialidad pediátrica no pasaría mucho tiempo más.

Así, en 1967, se fundó en Glasgow la European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), al tiempo que se celebraba la Primera Reunión, organizada por Gavin Arneil. Un año después Gustavo Gordillo Paniagua (1913-2012), que había creado en la década de los '50 el primer Departamento de Nefrología Pediátrica del mundo en el Hospital Infantil de México, organizó el Primer Simposio Internacional de Nefrología Pediátrica en Guadalajara en 1968, lo que contribuyó a la creación de la International Pediatric Nephrology Association (IPNA) y del grupo colaborativo denominado International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC).

El primer trabajo de este Grupo que versaba sobre el tratamiento con azatioprina del síndrome nefrótico en la infancia, estaba firmado por el profesor Gordillo junto a otros nueve pioneros más. No obstante, su actividad precursora era muy anterior. Y es que la fundación del Servicio de Nefrología en el Hospital Infantil de México se realizó en Mayo de 1954, poco después de su llegada de Boston, una vez concluida una estancia de dos años en el Laboratorio de Investigación del Metabolismo del Children 's Hospital de Boston, donde trabajó bajo la dirección de Jack Metcoff y la tutela del "maestro" James L. Gamble (1883-1959). Al regresar, su "protector" el pediatra Rafael Soto aceptó que la designación de la Sala de "Escolares Niñas" se cambiara por la de Servicio de Nefrología. Éste, fue dotado con 20 camas dedicadas a hospitalizar niños con padecimientos renales y con un Laboratorio de Investigación donado por Rafael Soto.

Más tarde, se puso en funcionamiento un gabinete de hemodiálisis y diálisis peritoneal. La actividad fue tal que en 1964, por ejemplo, el grupo del Hospital Infantil de México publicaba los resultados obtenidos en nada menos que 193 biopsias renales pediátricas.

Seguramente, siendo alumno de medicina, supe de la existencia del profesor Gordillo a través de los artículos que "intentaba" leer y comprender que estaban publicados en el *Boletín del Hospital Infantil de México*, esa revista de tapas verdes que se recibía regularmente en la biblioteca de la Facultad de Medicina de La Laguna (Tenerife), a la que yo prestaba mucha atención. Mi maestro, el Profesor Juan Rodríguez Soriano acudió a la reunión fundadora de Guadalajara y a la célebre "excursión" posterior a Puerto Vallarta donde debió afianzar su amistad con Gordillo.

El cariño y respeto que le profesaban Juan y Alfredo Vallo, debió ser el acicate para que yo pusiera todo mi empeño en conseguir una obra del profesor Gordillo que era difícil de encontrar porque no la imprimía ninguna editorial médica al uso. Me refiero al libro Electrolitos en Pediatría. Fisiología y Clínica, editado por la Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México. El caso es que conseguí la segunda edición (1975) que conservo como un tesoro. Acabo de releer con satisfacción el prólogo de la primera edición que es una joya de la historiografía del metabolismo hídrico y del equilibrio ácido-base. Un esquema obtenido de ese libro ("gamblegrama") y que utilizo mucho en mis charlas, es el de la electroneutralidad plasmática que explica muy bien la existencia de la hipercloremia (sin necesidad de utilizar el anión innominado o hiato aniónico) en los casos de acidosis tubular renal distal tipo 1 algo que, desgraciadamente, han olvidado algunos de sus compatriotas.

El siguiente contacto con el doctor Gordillo fue otro libro que Juan Rodríguez Soriano trajo al Servicio de Nefrología Pediátrica de Bilbao de uno de los muchos viajes que realizaba en los últimos años de la década de los 70. Me refiero a *Tópicos en Nefrología. Libro conmemorativo del XXX aniversario de recepción profesional del Gr. Gustavo Gordillo Paniagua*, cuyo editor fue Felipe Mota (1976). El libro contiene 31 capítulos escritos por los nefrólogos pediátricos más conocidos de la época como los Dres. Cameron, Strauss, Arneil, Winberg, Habib, Gianantonio, Grunberg o Barnett, por ejemplo, signo del respeto y admiración que inspiraba en sus coetáneos. Al final, un Apéndice nos introduce en el rico *curriculum vitae* del autor que glosamos.

Desde 1950 a 1976 fue autor de 146 artículos, la mayoría de ellos aparecidos en el *Boletín del Hospital Infantil de México*, lo que constituía la mejor manera de dar prestigio internacional a la revista editada en

su hospital. El primer artículo que escribió (1950) versaba sobre un caso de acidosis extrema de origen renal. Siempre se preocupó, sobremanera, por el tema del equilibrio ácido-base. Esto es paradójico en un momento en el que se ponen en duda, actualmente, muchos de los "diagnósticos" de acidosis tubular que se realizan en su país. El capítulo de mis maestros, Juan Rodríguez Soriano y Alfredo Vallo, versaba sobre la acidosis tubular transitoria o síndrome de Lightwood, una de las opciones que se han barajado para esos casos "fantasma" de acidosis tubular que se "diagnostican" en algunos países de Hispanoamérica. Mientras no se realicen pruebas de acidificación, se mida la cloremia y la citraturia, seguiremos con la duda. Como anécdota diré que durante muchos años tuve en mi poder ese libro fotocopiado. Ahora, dispongo del original gracias a la reciente donación de mi amigo el doctor Matos.

Gustavo Gordillo, junto a los profesores Carlos Gianantonio, de Argentina y Jorge de la Cruz, de Colombia, cofundaron en 1981 la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE) de la que fue su primer Presidente.

Mi tercer contacto con el doctor Gordillo fue ya en España, dado que fue invitado al XIII Congreso de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica celebrado en Sitges, Barcelona, en octubre de 1986.

En él, impartió sendas conferencias sobre "Glomerulopatías rápidamente progresivas" y "Nefropatías en las enfermedades sistémicas". Era miembro del Comité Organizador del Congreso uno de sus discípulos españoles, Antonio Giménez Llort que trabajaba en el Hospital Infantil *Sant Joan de Deu* de Barcelona.

Mi Centro de trabajo no ha dejado de ser un hospital de "provincias" con pocos medios para investigar. Tampoco había mucha tradición en ello. En ese momento, la desmopresina necesaria para determinar la osmolalidad urinaria máxima, se importaba de Suecia. No estaba comercializada en España. Yo presenté los primeros resultados que, junto a Arturo García Medina, habíamos obtenido al estudiar la capacidad de concentración renal en recién nacidos.

Recuerdo que el profesor Gordillo, una vez expuesta la comunicación, intervino para elogiar nuestro trabajo al demostrar que se podía realizar investigación médica con muy pocos medios. A continuación, explicó que los recién nacidos que rescataron de las ruinas después del terrible terremoto que asoló Ciudad de México en septiembre del año anterior (1985), tenían orinas muy concentradas, mucho más elevadas de lo habitual, es de-

cir, los riñones inmaduros se adaptaban necesariamente a aquellas penosas situaciones de ausencia de ingesta de líquidos.

La última vez que pude saludar al doctor Gordillo fue el año 2000 cuando acudí a Monterrey al X Congreso Internacional de Nefrología del Norte de la República. Fui invitado por la Dra. María José Sebastián, otra de sus discípulas españolas. Creo que en ese Congreso impartió la última conferencia de su vida profesional.

No conozco muchos artículos de historia de la medicina escritos por el doctor Gordillo. Pero, en su obra se advierte su devoción por el pasado. Así, en el Prólogo a su tratado de *Nefrología Pediátrica* (1ª edición, 1996) reproduce un célebre párrafo escrito por Homer Smith (1895-1962) que enfatiza la importancia de los riñones en la homeostasis corporal: "Nuestros huesos se pueden fracturar, los músculos se pueden atrofiar, las glándulas se pueden fibrosar y aun el cerebro puede descansar sin impedir nuestra vida, pero si los riñones dejan de reconstituir adecuadamente la composición de la sangre,

ni los huesos, los músculos, las glándulas o el cerebro podrían funcionar".

Para acabar, y hablando de historia, creo acertar diciendo que Gustavo Gordillo, Carlos Gianantonio (1926-1995) y Juan Rodríguez Soriano (1933-2010) fueron los tres grandes maestros de la primera generación de nefrólogos pediátricos de Hispanoamérica. Los que venimos detrás, les debemos mucho y disponemos de su ejemplo. Solo resta seguir fielmente su estela.

Víctor García Nieto

Jefe de la Sección de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. Presidente de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica

Agradecimiento

A José Grunberg, por facilitarme algunos datos acerca de la creación del Servicio de Nefrología del Hospital Infantil de México

AL MAESTRO GUSTAVO

... "y no me meto con los muertos, se meten sí, y feo, con los muertos, los que los idolatran, los veneran y los exigen intocables congelándolos en los monumentos"...

Es que estoy viéndolo a Gustavo en vida y de eso se trata, que el aún sigue vivo en mi mente y no como un héroe, tampoco como un santo (no lo era), sí como mi gran maestro.

Era el año 1971. Yo tenía un poco más de treinta años y tres hijos, estaba haciendo pediatría en el Hospital de Niños de Córdoba, cuando recibí el llamado de Raquel: había un lugar como Residente de Nefrología Pediátrica en el Hospital Infantil.

-Se nos va lejos doctor-, me dijo la empleada del correo cuando fui a enviar el telegrama de aceptación. Siempre me felicité de la decisión.

Gustavo llegaba muy temprano al Servicio cada mañana, era muy común encontrarlo ya en su escritorio cuando nos poníamos la chaquetilla. Hacíamos todos los días la revista de sala, un día discutíamos las biopsias y al otro revisábamos los artículos científicos más recientes.

Al mediodía solíamos almorzar juntos con él y Felipe Mota en el comedor del Hospital y en la siesta del viernes hacíamos la Clínica de Crónicos. Y todos los años teníamos la visita de algún famoso en el más famoso "Curso Monográfico".

El no solo reforzó mi afición por la Nefrología Pediátrica, sino que me enseñó su arte, el arte de enfrentar la problemática de un niño y su familia con una visión amplia y comprensiva. Y con esas enseñanzas volví a Córdoba en 1973.

En el 1980 me reencontré con él en el Monográfico. Nos regaló a Renée Habib!

En 1998, lo tuve conmigo en Córdoba dedicándole nuestro homenaje y reconocimiento con unas Jornadas sobre Avances Terapéuticos en Nefrología Pediátrica.

En el 2007 nos dimos un abrazo con él y Felipe en un reencuentro memorable en el mismísimo Servicio de Nefrología del Hospital Infantil...

Y tengo muchos, muchos más recuerdos... pero quiero terminar diciendo: gracias Gustavo y dedicándole una frase de Bertold Brecht:

... "hay hombres que luchan un día y son buenos, hay otros que luchan un año y son mejores, hay quienes luchan por años y son muy buenos. Pero hay los que luchan toda la vida, esos son los imprescindibles...

Rodolfo Martini En Córdoba, setiembre 15, 2013

HOMENAJE AL DR. GORDILLO

Es motivo de gran distinción el haber sido considerada para participar en el tan merecido homenaje al Dr. Gustavo Gordillo Paniagua. Que sea yo quien resalte la memoria del *Maestro* se explica porque me tocó la fortuna de ser la última generación de nefrólogos pediatras que formó el Dr. Gordillo.

Hoy, a 11 meses y 29 días de su deceso, ante autoridades, familiares, amigos y alumnos hago un reconocimiento de su rica y ejemplar vida como maestro, ya que en efecto estuvo consagrado y dedicado a la docencia de lo que fue su pasión... la Nefrología.

El rigor, la claridad de pensamiento, la limpidez y corrección de su directriz, y la sencillez y humanismo que adornaron al Dr. Gordillo ante sus pacientes y alumnos, hizo que el Departamento de Nefrología cuando él lo dirigió, viviera la época de oro, respetado y querido por todos sus pacientes, familiares, enfermeras y alumnos, que afortunadamente formamos parte de esa historia.

Como su trayectoria, libros y estudios, la existencia misma del Dr. Gordillo es paradigma de profesores, pediatras, y nefrólogos, ya que estuvo dedicado siempre e íntegramente a las actividades de su profesión y de su vocación.

Como todos sabemos y ya se mencionó anteriormente, fuera de México figuró en diferentes países y organizaciones; es muy satisfactoria la admiración que emiten los médicos nacionales y extranjeros cuando uno menciona "fui alumna del Dr. Gordillo"; es también agradable encontrar a médicos de diferentes nacionalidades que recuerdan haber estudiado en el libro "azul con rojo" del maestro, que a todos en algún momento, nos sacó de varios aprietos en materia de líquidos y electrolitos. Ser alumno del maestro Gordillo... es una distinción.

A su lado me formé en la misma disciplina que él cultivó, muchas tareas comunes nos unieron y ante todo su afecto, del que estaré siempre agradecida.

Mis vínculos con el Dr. Gordillo no solo fueron de carácter académico, sino que me permitió tener una relación de amistad con la familia Gordillo-Blum; pude convivir con "Bony", su esposa, la cual además de ayudarnos a entender y soportar la carga afectiva que se tiene con los pacientes crónicos, y al realizar esos

grupos "balint" en los que junto con el maestro nos desahogábamos del trabajo diario, también fue nuestra cómplice, ya que con frecuencia nos echaba la mano tranquilizando al maestro cuando algo no habíamos hecho bien. Afortunadamente, me sigue distinguiendo con su amistad, y con ello siguen los lazos afectivos con la familia Gordillo-Blum.

A lo largo de estos años me ligaron con ellos los más caros y delicados sentimientos, aquéllos que en medio de infortunios como la enfermedad del maestro hacen gratos los recuerdos atesorados durante estos 23 años.

Recuerdo al Dr. Gordillo, duro e implacable, exigente. Una de sus frase, que nos repetía con frecuencia y con justa razón era: "No recrimino a nadie por sus fracasos, pero soy totalmente despiadado con la falta de esfuerzo". Sin duda, esas palabras nos cimbraban, sobre todo viniendo de un maestro que nos enseñó que la mejor carta de presentación es el esfuerzo y el trabajo.

No tengo más que respeto y gratitud para el maestro, que me guió con sabiduría, sencillez y bondad; de él nunca tuvimos desplantes ni exhibicionismo. Nos enseñó que la Nefrología es una y que debemos practicarla siempre con responsabilidad y entrega; nos enseñó que no debemos dejar caer los brazos sino levantarlos vigorosamente a la hora del trabajo.

El Dr. Gordillo nos enseñó a todos sus alumnos todo lo que somos en este arte, y lo alcanzamos gracias a su guía, nos mostró las herramientas para seguir nuestro camino profesional solos. Aprendimos que el maestro verdadero, es sembrador de eternidad, mostrando a la juventud helénica el ejemplo de su austeridad y de su virtud. La pasión y entrega con la que vivía a diario, llenaba de entusiasmo a quienes convivíamos con él.

Su personalidad fue una mezcla de rigidez, ponderación, humildad, buen juicio, bondad, plena madurez humana e intelectual y es por eso que supo asumir con valentía y dignidad sus circunstancias, su tiempo y su fin y con ello asumió y cumplió su misión.

Al imponer el HIM el día de hoy el nombre del Maestro Gordillo a la sala de Nefrología, honra su memoria y la trasmite como galardón a los alumnos actuales y futuros, lo que a su vez honra al HIM.

Cumple así esta Institución su alta y permanente

misión: por una parte reconocer a los grandes próceres que han profesado en sus aulas y señalarlos como prototipos y paradigma a los demás miembros de la comunidad medica; y por otra parte, preparar y educar a sus alumnos, y fijar como guías y como metas, a paladines de la Nefrología, de la reciedumbre moral, de la solidez cultural y la profundidad de su humanismo.

En fin... la vida me dio la oportunidad de conocerlo en dos facetas: como maestro y amigo, lo cual

entrañaba una dificultad para distinguir entre una y otra, pues como maestro fue siempre un gran amigo y como amigo era una permanente enseñanza.

Gracias, querido maestro, por su guía. Está conmigo, siempre ha estado y siempre estará. Descanse en paz y su recuerdo imperecedero alumbrará los años que nos queden de vida a sus alumnos y será un ejemplo a seguir de generaciones futuras.

Hasta siempre!! Muchas gracias.

Rebeca Gómez Chico

RECUERDOS SOBRE GUSTAVO GORDILLO

Conocí a Gustavo Gordillo en 1960 en una Reunion Panamericana de Nefrología Pediátrica en Caracas, Venezuela. Volvimos a encontrarnos cuando fui invitado a participar como Profesor Visitante en su Curso Monografico de Nefrología Pediátrica en el Hospital Infantil, en la ciudad de México, en el año 1964. El evento duro tres semanas. Fui invitado porque el Profesor Jack Metcoff, el que participaba originariamente, tuvo un inconveniente inesperado y le sugirió a Gustavo que yo lo reemplazara. Gustavo se había entrenado con el en Boston. Yo había conocido al Profesor Metcoff cuando asistí a reuniones informales sobre el Síndrome Nefrótico que él organizaba para un pequeño grupo, al que fuí invitado porque presenté y publiqué sobre mis trabajos en el Babies Hospital de la Universidad de Columbia sobre líquidos y electrolitos en niños operados del corazon.

Cuando estuve participando en el Curso de Gustavo, conocí a su familia. Gustavo era un indígeno mejicano; su esposa Tucheé era media indígena mejicana y media francesa, con grandes ojos azules brillantes y cabellos negros muy ondulantes, que enmarcaban su muy delicada cara blanca como una corona. Ella era una Reina, siempre elegante y en control, pero muy delicada.

Muy pronto, Gustavo y yo reconocimos que éramos como hermanos. Siempre compartíamos la habitación cuando ibamos a Congresos Médicos y conversabamos hasta muy tarde en la noche o temprano en la mañana, acerca de lo que pensábamos y hacíamos. Con frecuencia nuestras familias tambien iban juntas. Cuando fui invitado a organizar la Nefrología Pediátrica en el Sur de la Florida (USA) a traves de la Universidad de Miami y el *Hospital Jackson Memorial* de Miami, hicimos el viaje desde Los Angeles en auto toda mi familia (mi señora Louise, nuestras hijas Bernarda y Laurencia, y yo) y nuestro perro "Don Pepe", un Schnauzer gigante. Toda la familia Gordillo (Gustavo, Tucheé, Gustavo hijo, Tucheé hija, Rodolfo, Gabriel, y Verónica y su perro "Hippie", un Scotty Terrier traída de Inglaterra) estuvo presente en New Orleans (EE.UU.), donde nos encontramos para celebrar los 25 años de casados de Gustavo y Tucheé .

Un día, Louise preparó un lindo desayuno-almuerzo, usando las camas como mesas; "Don Pepe" y "Hippie" también ayudaron. La pasamos muy bien, haciendo algo que reforzó la relación entre las dos familias.

Pronto fue obvio para nosotros que Tuchee era la que mantenia unida a la familia. Ella era la "Catedral" de Gustavo y la estrella que lo guiaba; Gustavo y yo nos llamabamos por teléfono a menudo. Una conversacion que sobresale en mi mente fue cuando Tucheé falleció súbitamente en la entrada del hotel donde asistían a un Congreso Médico; inmediatamente viajé a la Ciudad de Mexico para estar con Gustavo y su familia.

Despues de eso, a medida que el reorganizaba su vida con la ayuda tan apreciada e importante de su nueva esposa Bony, ya raramente nos veíamos; pero sus hijos se mantuvieron en contacto con sus "tío José /Pepe y tía Luisa". Verónica me llamó el triste día de la muerte de Gustavo. Por varios meses él ya no había querido tomar ni una copita de los licores que tanto disfrutaba en cantidades mas allá de lo imaginado. Me criticó una vez, diciendo «ustedes, los argentinos no saben beber", y aclaró que "uno tiene que echar un poco de la bebida en las macetas".

Además de haber sido mi buen amigo por más de 20 años, Gustavo constantemente me abría puertas. Me ayudó para ser parte de la Nefrología Pediátrica Nacional (EEUU) e Internacional, y a entender el lado político de la Medicina Académica. Estuvo intensamente comprometido en la creacion de nuestros Seminarios de Nefrología Pediátrica y participó, con entusiasmo y dedicacion, en los primeros ocho.

Gustavo y su familia, para mí, fueron un ejemplo de como combinar con éxito las demandas profesionales y las necesidades personales, y gozar del proceso. Pienso con frecuencia sobre Gustavo como mi punto de referencia y siempre aprecio sus generosos regalos de todo tipo para mí y mi familia. En sus grandes momentos, mientras Tuchee "fue" una Reina, el fue un Rey.

Happy hour, Gustavo!

José Strauss (escrito con la colaboración de Bernarda Strauss y de Louise Strauss)

GUSTAVO GORDILLO INVESTIGADOR

Al concluir sus estudios de posgrado en 1954, Gustavo Gordillo fue nombrado Investigador de Tiempo Exclusivo del servicio de Escolares del Hospital Infantil de México.

El mérito más notable de Gustavo Gordillo, o quizá el primero, fue que fundó y dirigió, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", en 1961, el primer Servicio y Laboratorio de Investigación de Nefrología Pediátrica de todo el mundo. Permaneció en ese cargo, con actividades prolíficas, hasta su jubilación en el año 1990. La vastedad, abundancia y trascendencia de sus investigaciones, ameritó la denominación de "Departamento de Investigaciones Nefrológicas" que persiste hasta la fecha.

De sus investigaciones iniciales, las más reconocidas fueron las relacionadas con el manejo renal de líquidos y electrolitos. Los resultados de sus estudios, acerca de las alteraciones hidroelectrolíticas del niño desnutrido con diarrea aguda, esencialmente hiponatremia por dilución, llevaron a la disminución de su letalidad, que era debida principalmente a la corrección inadecuada de dichas variaciones, que no eran sino parte de las características de la desnutrición crónica.

Los estudios realizados en niños con desnutrición grave permitieron definir una nueva entidad en ellos: la nefropatía kaliopénica por grave deficiencia de potasio.

Como resultado de esta línea de investigación inicial, dirigió múltiples cursos y seminarios sobre electrolitos en pediatría, publicó más de 30 artículos y dos libros con varias ediciones.

Sentó las bases de los diferentes esquemas de tratamiento para los principales desequilibrios hidroelectrolíticos en niños, siempre como resultado de investigaciones al respecto. La mayoría permanecen vigentes aunque algunos con pequeñas modificaciones pues como él decía frecuentemente: "Las verdades de hoy serán las mentiras de mañana"

Las demás líneas de investigación fueron dirigidas a corroborar o casi siempre a desmentir, las supuestas verdades vigentes. Y para mayor mérito de Gordillo, como investigador, la mayoría de las "verdades" implicaban el total desconocimiento de la patología renal pediátrica. Cuando él inició la alta especialidad de Nefrología Pediátrica, varias de las nefropatías se

diagnosticaban, erróneamente, como Pielonefritis, inclusive por patología. La mayoría de los diagnósticos patológicos erróneos correspondían a defectos en el procesamiento técnico de los especímenes. Dichos errores, principalmente, por el exagerado grosor de los cortes y coloraciones inapropiadas.

Otra línea de investigación la constituyó el estudio de las enfermedades renales en los niños, por medio de la biopsia renal percutánea, procedimiento introducido en el Departamento de Nefrología desde 1967. Gordillo logró equipar, dentro del Departamento, un Laboratorio completo para el procesamiento y estudio correcto de las biopsias renales, tanto por microscopía de luz como por inmunofluorescencia. Con este procedimiento, fue posible contribuir a establecer el pronóstico de las Glomerulonefritis y algunas nefropatías túbulo-intersticiales, tal como la nefropatía por analgésicos.

Estos estudios, llevaron a la invitación del Departamento, al Estudio Internacional de Enfermedades Renales en los Niños (*International Study of Kidney Disease in Children*), en el cual Gordillo tuvo, en todo momento, una participación destacada.

Los resultados de todas sus investigaciones eran publicados en revistas nacionales e internacionales y los presentaba en cursos monográficos anuales de actualización en Nefrología.

Desarrolló índices de diagnóstico temprano para diferenciar oliguria por deshidratación o por insuficiencia renal aguda, y para detección de hipercalciuria, con procedimientos no invasores. Bajo su dirección, se iniciaron en México las hemodiálisis, las diálisis peritoneales y el trasplante renal en niños, convirtiéndose así en un pilar cardinal de la pediatría mexicana y del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Para la elaboración del primer texto de "Nefrología Pediátrica" en todo el mundo, se utilizaron los resultados de sus investigaciones publicadas.

El desarrollo del Departamento en sus primeros 20 años, culminó con la publicación de otros cuatro libros: "Epidemiología y Prevención de las Enfermedades Renales", "Deshidratación Aguda en el Niño", "Procedimientos de Diagnóstico y Terapéutica en las Enfermedades Renales de los Niños" y "Electrólitos en

Pediatría: Fisiología y Clínica". Dichas obras tuvieron gran impacto en la comunidad pediátrica y nefrológica de México y de América Latina.

En el libro conmemorativo del Primer Centenario de esta Academia, Gordillo dio a conocer los primeros casos de Microangiopatía trombótica renal diagnosticados en México.

Para conmemorar sus XXX años de recepción profesional se le distinguió con la publicación de un libro "Tópicos Selectos de Nefrología" escrito por varios de los "monstruos" de la Nefrología Pediátrica de todo el mundo hace 36 años. Fue un tributo universal a su labor, que aun tiene vigencia.

Como pionero de la Nefrología Pediátrica, Gordillo organizó y presidió el Primer Simposio Internacional de la especialidad, en Guadalajara, Jalisco, en Diciembre de 1968, con lo que lanzó la presencia de México al ámbito internacional y del cual se derivó la fundación de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica y de la Asociación Latino Americana de Nefrología Pediátrica, de la cual fue también su presidente.

Además, fue presidente y Fundador de la Sociedad Mexicana de Nefrología, del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas y miembro honorario de varias sociedades de investigación, nacionales e internacionales.

Recibió otras importantes distinciones, entre otras: Miembro Titular de esta Corporación, Premio

"Federico Gómez" de la Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México, Premio a la Excelencia Médica otorgado por la Secretaría de Salud, Presea el "Riñón Dorado" de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica y el Reconocimiento "Ira Greifer", máximo galardón de la Nefrología Pediátrica Internacional en Julio de 2010.

Estamos convencidos que el reconocimiento más importante y permanente que ha recibido y recibirá Gordillo, es aquel que le profesan con admiración y respeto sus alumnos, nefrólogos pediatras formados bajo su tutela, provenientes de todos los ámbitos del territorio nacional y prácticamente de todos los países de América Latina y el Caribe.

Muchos de ellos han sido a su vez pioneros en sus lugares de origen para la creación y desarrollo de servicios de Nefrología Pediátrica.

Nuestro mejor homenaje a su memoria será mantener vigente esa tradición de alto nivel de atención médica en el campo de las enfermedades renales y de búsqueda permanente de respuesta a las múltiples interrogantes que sigue y seguirá planteando la Nefrología Pediátrica.

Él me la enseñó cómo se debe capacitar en medicina: a través de la investigación, que avale la asistencia y soporte la docencia.

Descanse orgullosamente en paz.

Dr. Felipe R. Mota y Hernández

EL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ LLEVA EL NOMBRE DEL DR. GUSTAVO GORDILLO PANIAGUA

Palabras pronunciadas el 11 de Septiembre de 2013 con motivo de la ceremonia realizada en el Auditorio del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en la cual se develó la placa conmemorativa que da constancia que, a partir de esa fecha, el Departamento de Nefrología llevará el nombre del "Dr. Gustavo Gordillo Paniagua".

Esta placa ya se encuentra instalada en el Departamento de Nefrología.

Al concluir sus estudios de posgrado en el Hospital Infantil de México y en la División de Metabolismo del *Children Medical Center* de Boston, el maestro Gustavo Gordillo fue nombrado Investigador de Tiempo Exclusivo del Departamento de Hematología y Nefrología del Hospital Infantil de México, a cargo del Dr. Rafael Soto Allande.

Posteriormente, en 1961 fundó y fue el primer Jefe del Departamento de Investigación en Nefrología, de nueva creación en nuestra Institución y primero en el ámbito nacional e internacional.

Una de las importantes líneas de investigación desarrolladas en el Departamento de Nefrología, fue el estudio histopatológico de las principales enfermedades renales de los niños por medio de la biopsia renal percutánea, procedimiento introducido en el Departamento desde 1967. Con este recurso fue posible contribuir al conocimiento del diagnóstico y pronóstico de las glomerulonefritis y algunas nefropatías túbulo-intersticiales, al realizar el estudio inmunohistopatológico renal al inicio de las manifestaciones de la enfermedad y establecer las correlaciones clinicopatológicas en niños con síndrome nefrótico, síndrome nefrítico agudo y nefropatías por sustancias tóxicas, entre otras. Estos pacientes permanecieron bajo vigilancia y observación por varios años como pacientes ambulatorios.

Estos estudios, pioneros a nivel internacional, llevaron a que se invitara al Departamento de Nefrología al Estudio Internacional de Enfermedades Renales en

los Niños, en el cual el maestro Gordillo tuvo, en todo momento, una participación destacada.

En 1972 iniciamos nuestra relación institucional en el Departamento de Nefrología con el maestro Gustavo Gordillo. Este trabajo conjunto se extendió, con una breve interrupción, hasta 1982 en que tuvimos la oportunidad de ser uno de los coautores, conjuntamente con el Dr. Felipe Mota, de las segundas ediciones de los libros "Diagnóstico y terapéutica de trastornos renales y electrolíticos en niños" y "Deshidratación aguda en el niño".

Al iniciar nuestras actividades en el Departamento de Nefrología, todos los médicos jóvenes conocíamos que estábamos ingresando a un Departamento del Hospital Infantil de México, bajo la dirección del maestro Gordillo, que se distinguía precisamente por su extraordinaria productividad científica, su reconocida proyección nacional e internacional y el ambiente propicio para nuestro desarrollo en el campo de la nefrología pediátrica.

Por supuesto que todos aprovechamos el excelente ambiente personal y académico y rápidamente, con el ejemplo y el estímulo constante del maestro Gordillo, participamos activamente en el desarrollo de las actividades tanto de asistencia y enseñanza como de investigación en los tópicos más diversos de importancia muy relevante en su entorno y en su época.

Del maestro Gordillo admiramos siempre su deferencia en su trato personal, su afán constante de plan-

tear interrogantes médicas e impulsar permanentemente la búsqueda de respuestas a estas interrogantes.

También reconocimos su presencia constante en las visitas clínicas generales de lunes y viernes (las cuales hemos mantenido sin interrupción al momento actual) y su participación magistral en las sesiones tanto de revisión de biopsias renales, como de discusión de temas clínicos y bibliográficas.

Advertirán los presentes que hemos hablado hasta el momento en términos superlativos de la figura del maestro Gordillo, pero lo hacemos como un justo reconocimiento a su personalidad y trayectoria, que nos impulsó definitivamente en nuestro desarrollo personal en el futuro.

Permítanme aquí repetir lo que escribimos conjuntamente con el Dr. Felipe Mota, en una reseña publicada recientemente en el *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*.

"Estamos convencidos que uno de los reconocimientos más importantes y permanentes que ha recibido y recibirá el maestro Gustavo Gordillo, es aquel que le profesan con admiración y respeto sus alumnos, nefrólogos pediatras formados bajo su tutela, provenientes de todos los ámbitos del territorio nacional y, prácticamente sin excepción, de todos los países de América Latina y el Caribe.

Muchos de sus alumnos fueron a su vez pioneros en sus lugares de origen en la creación y desarrollo de servicios de Nefrología Pediátrica en todo el continente y mantienen vivo y vigente su pensamiento, su lucha incansable en el desarrollo de la Nefrología Pediátrica en beneficio de los miles de niños que en nuestra América padecen enfermedades que afectan la estructura y el funcionamiento renal y sobre todo su disposición siempre presente de enseñar, educar y mostrar el camino correcto con su ejemplo.

Su influencia decisiva marcó el camino de vida de sus alumnos y nuestro mejor homenaje a su memoria será mantener vigente esa tradición de estudio, de enseñanza, de alto nivel de atención médica en el campo de las enfermedades renales y, como él lo realizó con su ejemplo, de búsqueda permanente de respuestas a las múltiples interrogantes que sigue y seguirá planteando nuestra especialidad, la Nefrología Pediátrica."

Dr. Luis Velásquez Jones

Jefe del Departamento de Nefrología "Dr. Gustavo Gordillo Paniagua" Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

GUSTAVO GORDILLO: UN EGREGIO CIUDADANO

Para los latinoamericanos y específicamente para los venezolanos relacionados con la Nefrourología pediátrica, hablar de Gustavo Gordillo nos es fácil, pero puede ser muy extenso o muy corto de acuerdo a la disponibilidad de tiempo y/o espacio del cual dispongamos. Sin duda fue hombre excepcional, al cual todos los que le conocimos, independientemente que hubiésemos sido formados o no bajo su tutela, llamábamos el Maestro Gordillo.

Ya desde los años sesenta, cuando nos formábamos como médicos generales, era casi rutina en las sesiones médicas y en las discusiones de casos clínicos, que el nombre de Gordillo aflorara con frecuencia en relación a asuntos diagnósticos, terapéuticos o de investigación, y obviamente en la década del 70 —cuando iniciábamos nuestra formación pediátrica y ulteriormente nefropediátrica— la lectura del material aportado por el Maestro y colaboradores en materia de agua y electrolitos (fisiología y trastornos hidroelectrolíticos) y en materia nefrológica fue obligatorio y extremadamente imprescindible en la formación de la mayoría de los pediatras y nefrólogos de la región.

¡Qué orgullo cuando llegué a fines de los años 70 a la Universidad de Londres, Guy's Hospital, y ver en la biblioteca, entre los libros de nefrología general y pediátrica en diferentes idiomas, varios libros de Gordillo, los cuales mantuvimos como libros de consulta durante el posgrado en esa institución!

Sociedades científicas de Venezuela y particularmente la Sociedad Venezolana de Pediatría, durante muchos años tuvo en nuestro país a Gordillo como expositor en múltiples congresos, jornadas y cursos de educación médica continua y acordamos unánimemente otorgarle la Membresía Honoraria en esta Sociedad Pediátrica en los años 80.

Años más tarde fue nuestro asesor para consolidar el Capítulo Venezolano de Nefrología Pediátrica, actualmente con más de 100 miembros en ALANEPE.

Por ello fue un inmenso honor para mí, durante mi gestión como Secretario General de ALANEPE 2005-2011, postular al maestro Gustavo Gordillo ante la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) para el "Premio Internacional Ira Greifer", el cual le fue otorgado en Nueva York en Julio 2010, última vez que compartimos.

Esta postulación me permitió además profundizar el conocimiento de la semblanza de Gordillo y su obra y presentarla, conjuntamente con otros colegas, en el homenaje que recién este año se le brindara en el Seminario Internacional de Nefrología Pediátrica en la Universidad de Miami.

Comparto el homenaje que se le rinde al egregio ciudadano Gustavo Gordillo... el MAESTRO!

Nelson Orta Valencia. Venezuela

Conocí al Dr. Gustavo Gordillo en enero del año 1975 cuando asistí al Curso Monográfico de Nefrología Pediátrica que se dictaba a comienzos de cada año en el Hospital Infantil de México bajo su impecable dirección.

Para esa época, estos cursos monográficos tenían una duración de casi 4 semanas y se programaban coordinadamente con los Seminarios de Nefrología Pediátrica que también se realizaban a comienzos de año bajo la dirección del Dr. José Strauss, con quien Gustavo formó un dúo académico y profesional que dejó un invalorable legado a la Nefrología Pediátrica de las Américas y del mundo, mucho más allá de la entrañable amistad que los unió durante muchos años.

Fueron semanas de intenso trabajo entre charlas, seminarios y discusiones de casos clínicos que se prolongaban hasta el final de tarde, día tras día, siempre con la participación oportuna y pertinente de Gustavo, quien sacaba provecho de cada momento, situación o presentación para enriquecer la discusión clínica.

Durante los años siguientes, y gracias a las múltiples ocasiones en las cuales tuve el privilegio de compartir con Gustavo los Congresos y Seminarios de Nefrología Pediátrica celebrados en tantos países, logré conocer al Maestro en su verdadera dimensión científica y sobre todo en su dimensión humana.

Fue para mí un enorme placer y aún más grande honor, el haber formado parte de los autores de su libro de *Nefrología Pediátrica*, editado conjuntamente con nuestro querido Ramón Exeni y nuestro recordado Jorge de La Cruz, el cual se ha convertido en lectura obligada para todos los nefrólogos pediatras de la Región.

Hoy me uno a todos sus discípulos y amigos para contribuir a este merecido reconocimiento como uno de los grandes pioneros de la nefrología pediátrica en el mundo y como uno de los hombres que más han promovido e impulsado el desarrollo de nuestra especialidad en Latinoamérica.

Gracias Gustavo!

Michelle López Luzardo Caracas, septiembre 2013

El Maestro Gustavo Gordillo Paniagua, en companía de la Dra. Renée Habib, el Dr. Rodríguez Soriano y el Dr. José Strauss, marcaron un hito en la Nefrología Pediátrica latinoamericana.

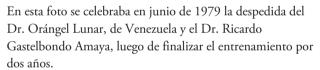
Los Cursos Monográficos de Nefrología Pediátrica del Hospital infantil de México, celebrados cada año con asistencia de numerosos latinoamericanos, fueron de inmensa ayuda, con énfasis pediátrico y nefrológico intercalados.

Durante mi entrenamiento, en los años 1978 y 1979, tuvimos compañeras y compañeros de México,

España, Argentina, Brasil, Venezuela, Bolivia, Guatemala, Nicaragua, República Dominicana, Costa Rica y El Salvador .

De Colombia, discípulos directos del Dr. Gustavo Gordillo han sido el Dr. Jorge De La Cruz París, de Bogotá y pionero colombiano; el Dr. Ricardo Gastelbondo, de Bogotá; el Dr. José De La Cruz, de Bucaramanga; el Dr. Germán Cárdenas, de Barrancabermeja; el Dr. Leovigildo Mercado, de Barranquilla; el Dr. Oscar Hernández, de Bogotá y la Dra. Iris de Castaño, de Calí.

Ricardo Gastelbondo Amaya



De izquierda a derecha en la parte superior, están el Dr. Pedro Saracho, de Argentina; el Dr. Gustavo Gordillo; la Dra. Ruth Caballero, de El Salvador; la esposa del Dr. Saracho, el Dr. Rene Feiman, de Brasil; el Dr. Rodolfo Gordillo, doctor mexicano y el Dr. Ricardo Muñoz Arizpe. En la parte inferior, de izquierda a derecha: el Dr. Orángel Lunar, de Venezuela; el Dr.Ricardo Gastelbondo, de Colombia; Martha Lucía Chirivi de Gastelbondo; las esposas del Dr. Feiman, del Dr. Gordillo y del Dr. Muñoz Arizpe.



En esta foto está la firma original del Dr. Gustavo Gordillo Paniagua. Al lado del Dr. Gordillo está el Dr. Felipe Mota Hernández y en medio de los dos, una doctora invitada de la Argentina. Al lado del Dr. Ricardo Muñoz Arizpe está la Dra. Ruth Caballero, de El Salvador. Y en el extremo izquierdo están el Dr. Roberti, de Venezuela y el Dr. Miranda, de Perú. Detrás del Dr. Mota están el Dr. Zúñiga, nefrólogo pediatra e inmunológo mexicano y el Dr. Ricardo Gastelbondo Amaya.



Gustavo Gordillo Paniagua fue un visionario y generador de voluntades. Prueba palpable de ello fue la organización del Congreso Internacional de Nefrología Pediátrica en Guadalajara en 1968, el que dió piso y contribuyó a la estructuración de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA).

Anteriormente, en el Congreso Panamericano de Pediatría celebrado en Caracas en 1960, sus extraordinarias exposiciones sobre fisiopatología renal y metabolismo hidroelectrolítico despertaron tal interés entre los asistentes, entre los cuales me contaba, por la naciente especialidad que nos llevó a viajar a México a participar en los Cursos Monográficos que Gordillo realizaba en su Servicio del Hospital Infantil y los que fueron la semilla para el nacimiento de Servicios de Nefrología en todo el continente americano.

Su extraordinaria capacidad docente manifestada en las múltiples participaciones que realizó en Congresos, talleres y otros eventos a los que era frecuentemente invitado, lo convirtieron en el auténtico Maestro de generaciones y sus enseñanzas y espíritu de investigación así como su particular concepto de la vida, nutrieron el intelecto de todos los que tuvimos el privilegio de conocerlo y trabajar a su lado.

De una forma u otra todos fuimos alumnos de Gordillo.

Alberto Bercowsky

Tengo mis mejores recuerdos del Dr. Gustavo Gordillo.

Recuerdo claramente su primer visita a nuestro Hospital Nacional "Alejandro Posadas" en el que dejó un recuerdo imborrable entre todos nosotros. Ya era una figura de trascendencia internacional y su humildad y calidez cautivó a nuestros médicos

Lo llevamos a comer a un restaurante en el Mercado Central de Ciudadela y disfrutaba del paseo por los diversos puestos de frutas y verduras haciendo comentarios entre admirativos y risueños. Comentó que lo que más lo impactó fue ver como unos obreros de una obra en construcción preparaban ellos mismos su asado y suspendían su trabajo para comer, algo que nunca habia visto.

Más recientemente, a raíz de sus viajes a Buenos Aires, disfruté de varias veladas con su esposa y la familia Exeni y allí sus relatos eran de una riqueza que asombraban. Hablar de cómo organizó el Primer Mundial de Nefrología Pediátrica, cómo asesoró al gobierno chino a organizar la nefrología y su paso por Chicago unos años antes de mi estadía alli, contándonos su discusiones sobre electrolitos con su compañero, nada menos que Darrow.

Haber conocido a un ser humano como Gustavo Gordillo fue una gran experiencia. Se trata de esas personas a las que uno no deja de extrañar.

Horacio A Repetto

GUSTAVO GORDILLO VIDENTE

No queríamos dejar de participar en este homenaje al Dr Gustavo Gordillo.

Los profundos lazos que lo unieron a nuestro padre hizo que lo consideraramos parte de nuestra familia.

Será inolvidable para nosotras las conversaciones durante los encuentros que compartimos con él, en las que sus relatos nos fascinaron por sus increíbles experiencias como pionero de la Nefrología Pediátrica mundial.

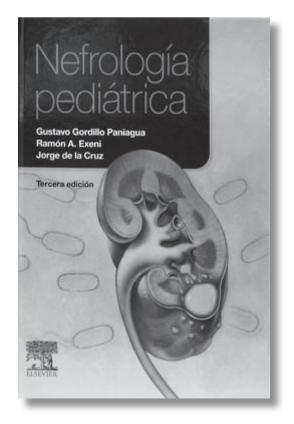
¿Porque lo de vidente?

Durante nuestra permanencia en México, entablamos una relacion muy cálida, eramos muy chicas y era nuestra primer experiencia fuera de casa.

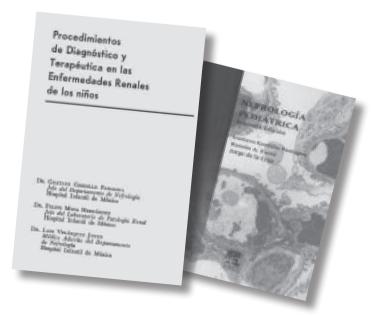
Un día en que nos visitaba, nos dijo: "chicas, les traje un regalo", y ¡oh! sorpresa, era su libro de Electrolitos en el que había una dedicatoria. "A las futuras nefrólogas".

Pasaron varios años y se hizo realidad.

Dras Claudia y Andrea Exeni



Libro Nefrología Pediátrica, tercera edición, de los Dres. Gustavo Gordillo Paniagua, Ramón Exeni y Jorge de la Cruz.





Dres. Jorge de la Cruz Paris, Renée Habib y Gustavo Gordillo Paniagua.



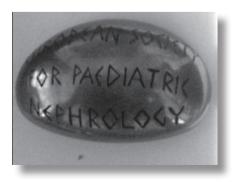
Dr. Alberto Bercowsky. Dr. Ira Greiffer y señora, Dr. José Grunberg, Dr. Gustavo Gordillo y Dr. Carlos A. Gianantonio.





Premio entregado al Dr. G. Gordillo por la *International Pediatric Nephrology Association*, en New York, en 2010.





Riñon de Oro otorgado al Dr. G. Gordillo por la *European Society for Paediatric Nephrology*.



Gustavo Gordillo, con su hija Verónca, durante el *happy hour*.



El Dr. G. Gordillo, en Buenos Aires, con la familia del Dr. R. Exeni, en la Navidad de 2009.



Gustavo Gordillo con su nieto Rodrigo, su bisnieto Adam y su hija Verónica.



Dres. Gustavo Gordillo Paniagua, Ramón Exeni y Horacio Repeto y sus esposas, acompañados por Claudia Exeni.



Dr. G. Gordillo Paniagua y su esposa Bony en el sur de la República Argentina.

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO. EL ROL DEL BOVINO COMO RESERVORIO DE ESCHERICHIA COLI PRODUCTORES DE VEROCITOTOXINAS (VTEC)

Analía Etcheverría,ª Guillermo Arroyo,ª Alberto Parmaª y Nora Lía Padolaª

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un desorden multisistémico caracterizado por trombocitopenia, anemia hemolítica e insuficiencia renal aguda.

La forma típica del SUH es causada por serotipos particulares de *Escherichia coli* productores de verocitotoxinas (VTEC)¹.

El SUH fue descripto por primera vez en Suiza por Gasser y cols.² y a partir de 1964, los primeros casos en Argentina fueron estudiados por el Dr. Carlos Giannantonio.³

Un hito en el conocimiento de la enfermedad fue la publicación de Karmali demostrando categóricamente el papel protagonico de la relación entre la *E. coli* productoras de verotoxina y el SUH.⁴ Rivas y cols. analizaron 87 cepas de VTEC provenientes de pacientes con SUH, de las cuales 66 (75,8%) fueron serotipificadas como O157:H7 y 21 (24,1%) como VTEC no-O157.⁵

En Argentina, el SUH es una enfermedad endémica, con el registro más alto del mundo, con aproximadamente 420 casos declarados anualmente y una incidencia de 17/100 000 en niños menores de 5 años de edad.⁶ Posee un aumento estacional de casos en primavera y verano y afecta principalmente a niños entre los 6 meses y los 5 años de edad, siendo los pacientes generalmente niños eutróficos, de clase media, con buenas condiciones sanitarias y ambientales.⁷ Es la causa principal de insuficiencia renal aguda y la segun-

da causa de insuficiencia renal crónica y transplante renal en niños en Argentina.⁸⁻¹⁰

La familia de bacterias conocidas como VTEC se caracterizan por producir toxinas denominadas verocitotoxinas (VTs) que son las responsables de las lesiones trombóticas en la microvasculatura que forman la base histopatológica del SUH y del daño en las células endoteliales que es el evento clave en que subyace su patogénesis. Luego de ser ingerida y resistir las condiciones acídicas del estómago, VTEC se une a las células del epitelio intestinal y libera las VTs que serán absorbidas hacia la circulación. Las células endoteliales son un blanco importante para las toxinas, pero otros tipos celulares como células tubulares renales, células mesangiales, monocitos y plaquetas también pueden ser afectadas por las VTs. 14

EL BOVINO: RESERVORIO DE VTEC

Durante los últimos quince años, un número creciente de brotes de colitis hemorrágica (CH) y SUH en humanos ha sido relacionado a la ingestión de carne y productos lácteos contaminados con O157:H7 en distintos países, sugiriendo un rol importante del ganado como reservorio del patógeno. ^{15,16} Varios serotipos de VTEC asociados a enfermedad en humanos han sido aislados de productos cárnicos, ¹⁷⁻¹⁹ productos lácteos ^{20,21} y heces de bovinos con y sin diarrea ^{22,23}.

Estudios realizados en Argentina han corroborado que el bovino es reservorio de VTEC.²⁴⁻³⁰ Sanz *et al.*, determinaron una prevalencia de VTEC del 32,8% en bovinos en pastoreo y en matadero.²⁴ En bovinos

Laboratorio de Inmunoquímica y Bioecnología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET, CICPBA, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

de *feedlot* (el *feed lot* o engorde a corral surgió ante la necesidad de intensificar la producción, y consiste en encerrar los animales en corrales donde reciben el alimento en comederos) la prevalencia de VTEC fue del 67,2% cuando se realizaron 11 muestreos consecutivos realizados quincenalmente.²⁹

E. coli O157 se detectó en el 28,54% del total de los establecimientos muestreados y se aisló del 6,7% de los animales muestreados en forma seriada y del 0,17% de los muestreados una sola vez, confirmando la eliminación intermitente de VTEC al ambiente lo que favorecería la transmisión entre animales, posibilitando la reinfección de los mismos.²⁹

En Argentina, se detectó que vacas en ordeño (animales adultos), tenían una alta prevalencia (32%) de VTEC, al igual que los terneros de guachera y terneros recién nacidos (43% y 25%, respectivamente).³⁰ Las altas prevalencias de los terneros recién nacidos (menos de dos horas de vida) sugieren que éstos están expuestos a VTEC desde el nacimiento y podría indicar un rol importante en la transmisión vertical de estos patógenos.³¹

La prevalencia de VTEC es mayor en animales jóvenes y en animales que son transportados, que reciben cambios de dieta o tratamiento con antibióticos, probablemente debido a alteraciones en la microflora intestinal residente.³² Los terneros inicialmente son portadores de una población heterogénea de serotipos y hay un recambio continuo de cepas de *E. coli.*^{33,34} Esta diversidad disminuye cuando los animales crecen y los serotipos predominantes de *E. coli* se establecen.³³

EXCRECIÓN DE VTEC

Hay datos epidemiológicos que confirman que las infecciones de los bovinos son eventos relativamente transitorios entre animales individuales o rodeos. 32,35,36,37 La prevalencia individual en bovinos dentro de los rodeos varía entre un 5% y un 50%. 38 El estado de reservorio podría deberse a una exposición generalizada de los bovinos a estos microorganismos.

Existe una variación considerable en la excreción de *E. coli* O157:H7 por los bovinos. La eliminación se caracteriza por períodos de excreción de VTEC en un alto porcentaje de animales, separados por períodos de muy baja prevalencia. *E. coli* O157:H7 tiene la capacidad de hacer una eficiente transmisión entre animales aún en muy bajas dosis.³⁹

Dentro de un rodeo, los períodos de alta prevalencia en los animales pueden explicarse como el resultado de una exposición general a alimentos o fuentes de agua contaminados o por exposiciones limitadas afectando inicialmente a un bajo número de animales que luego amplifican el agente por transmisión epidémica.³⁹

Durante los primeros días de infección, los terneros eliminan entre 10⁴ y 10⁸ ufc/g de heces y los bovinos adultos entre 10 y 10⁷ ufc/g de materia fecal.

Posteriormente, los terneros y los adultos eliminan 10^4 y 10^2 ufc/g de heces respectivamente por un período de 7 a 20 semanas. ⁴⁰ Un bovino adulto excreta entre 30 y 50 kg de materia fecal por día, por lo tanto, el ambiente donde se encuentren estos animales estará altamente contaminado. Hay estudios que demuestran que *E. coli* O157:H7, y posiblemente otras VTEC, sobreviven en el ambiente por varios meses. Se han detectado durante 10-12 semanas en las heces^{41,42} y al menos 20 semanas en el suelo. ⁴² VTEC ha sido aislada también de animales silvestres y aves. ⁴³

La eliminación fecal de VTEC en bovinos se incrementa durante los meses cálidos, lo que es consistente con la aparición de la mayoría de los brotes de enfermedad en el hombre. ⁴⁴ Algunos autores informaron que los bovinos eliminaban mayores concentraciones de *E. coli* O157:H7 en materia fecal en los meses cálidos. ⁴⁵

SITIOS DE COLONIZACIÓN

El rumen actuaría como una fuente de inóculo para el tracto digestivo posterior y esto contribuiría con el estado de portador de los bovinos por tiempo prolongado. 46 Se ha demostrado que *E. coli* O157:H7 crece poco en el contenido ruminal de animales bien alimentados, en los que la concentración de ácidos grasos volátiles (AGV) es alta, pero crece mejor en el contenido ruminal de animales con una dieta restringida, que presentan una concentración baja de AGV. 47,48

Otros investigadores demostraron que la exposición a altas concentraciones de AGV, similares a las encontradas en el ambiente ruminal de animales alimentados con granos, puede incrementar la habilidad de *E. coli* de sobrevivir a la exposición de secreciones ácidas en el abomaso, resultando en un mayor número de estas bacterias en colon y heces de rumiantes.⁴⁹

Sin embargo, otros autores afirman que el bajo nú-

mero de *E. coli* en el rumen podría ser el resultado del éxito de los anaerobios comensales en la competencia por los nutrientes, más que el resultado del efecto de los AGV sobre el desarrollo de este microorganismo.⁴⁶

Cuando se realizaron estudios con bovinos y ovinos inoculados experimentalmente para investigar el patrón de eliminación de *E. coli* O157:H7 y el sitio de localización de este patógeno en el tracto gastrointestinal (TGI), el hallazgo más significativo fue que *E. coli* O157:H7 persiste en el TGI medio-posterior (última porción del íleon, ciego y colon) y no permanece por largos períodos en el estómago (rumen, retículo, omaso y abomaso) o duodeno.⁵⁰

Por otro lado, la concentración y la localización de *E. coli* O157:H7 en la primera semana de infección no predice el tiempo durante el cual los animales serán portadores de esta bacteria.

Pueden observarse tres patrones de eliminación entre los animales inoculados experimentalmente con *E. coli* O157:H7: 1) animales que eliminan el microorganismo por menos de una semana, 2) animales que lo eliminan por un mes aproximadamente y 3) animales que lo hacen por más de dos meses.

Luego de la primera semana posinoculación, *E. coli* O157:H7 se recuperó principalmente de las heces, representando al contenido del colon. Durante este tiempo, la recuperación de las bacterias del rumen y duodeno estuvo correlacionada con muestras de materia fecal positivas. La dosis inicial de bacterias inoculadas se mueve rápidamente a través del TGI, en 1 h se encuentra en el duodeno y a las 6 h post inoculación puede recuperarse de las heces. Aunque *E. coli* O157:H7 se encuentre en el TGI superior, su concentración y su proporción relativa con la flora total se incrementa en el TGI posterior.⁴⁰

Investigaciones recientes demostraron que *E. coli* O157:H7 se encuentra asociada a la mucosa rectal adyacente a la unión rectoanal (RAJ), ya que la mayoría de las bacterias se recuperaron de una región entre 3 y 5 cm próxima a RAJ. El tropismo por esta región se demostró en bovinos inoculados en forma oral, bovinos que compartían el espacio con animales que eliminaban *E. coli* O157:H7 y en animales colonizados naturalmente. Histológicamente, RAJ es la unión del epitelio escamoso estratificado del canal anal y la mucosa epitelial columnar del recto. No se conocen exactamente cuáles son los factores que median el tropismo de estos patógenos por esa región, probablemente está basado en la interacción entre una adhesina bacteriana

y un receptor de la célula epitelial cuya accesibilidad o expresión se produce predominantemente en esa zona del TGI. Pueden observarse en la submucosa grandes agregados de folículos linfoideos que se extienden 2 a 5 cm proximal de RAJ y en sus ápices penetran la muscular de la mucosa para contactar con áreas del epitelio ⁵¹.

Otros serogrupos no-O157:H7 como O26, O111 y O5, asociados con la enfermedad en el hombre y presentes en el TGI del bovino, alcanzan concentraciones elevadas en el intestino grueso pero no se observan en RAJ. Es decir que la mayoría de las cepas de VTEC presentes en el bovino no comparten con el serotipo O157:H7 el tropismo por la porción terminal del recto.⁵¹

Entre los animales positivos a *E. coli* O157:H7 hay un número reducido de "super-eliminadores" que incrementan la transmisión y persistencia dentro de un rodeo. La eliminación de grandes cantidades de *E. coli* O157:H7 resulta principalmente de la colonización en la porción terminal del recto y por eso la colonización rectal sería un prerrequisito para la presencia de animales "super-eliminadores" en un rodeo.⁵¹

FACTORES BACTERIANOS QUE INFLUYEN EN LA COLONIZACIÓN

La intimina y el Tir (receptor de intimina) son factores críticos para la íntima adherencia y la formación de la característica lesión de "attaching and effacing" de Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC), un subgrupo de VTEC que incluye a todas las cepas que causan enfermedad en el hombre, producen verocitotoxinas codificadas en fagos, poseen un locus de borrado del enterocito y un plásmido de virulencia, y Escherichia coli enteropatogénica (EPEC) sobre células en cultivos celulares. 51-54

La intimina se une al Tir codificado por la bacteria y también a receptores codificados por las células del huésped,⁵⁵⁻⁵⁷ aunque algunos estudios demuestran que los bovinos no poseen un receptor para intimina en la mucosa del recto terminal y que la unión de la intimina a este nivel es dependiente de la presencia del Tir.⁵⁸

Sin embargo, el gen *eae* no está presente en todas las VTEC aisladas de bovinos indicando que otros factores están influenciando la persistencia de estas bacterias en el tracto gastrointestinal de esta especie animal.⁵⁹⁻⁶¹ Se han identificado adhesinas accesorias en

VTEC que median la unión a cultivos celulares incluyendo EspA, Iha, Efa1, entre otras. 62-64 Efa1 influencia la asociación de VTEC no-O157 con la mucosa intestinal de bovinos de varias maneras: puede actuar como adhesina *per se*, puede promover la supervivencia de VTEC en el tracto gastrointestinal de bovinos, modulando la inmunidad de mucosas o puede actuar indirectamente influenciando la expresión y secreción de proteínas codificadas en una isla de patogenicidad denominada locus para el borrado del enterocito (LEE) u otras proteínas asociadas a membrana. 63,65

La persistencia de la bacteria requiere de una tasa de multiplicación bacteriana casi igual a la tasa en que la bacteria es eliminada del sistema intestinal por el pasaje de la dieta y de la materia fecal y/o por la replicación y recambio de las células del epitelio intestinal. 66 La persistencia de *E. coli* O157:H7 en el tracto gastrointestinal depende del balance entre la replicación bacteriana y la tasa de proliferación en células epiteliales. 67

EL BOVINO: PORTADOR ASINTOMÁTICO

Los bovinos adultos pueden actuar como portadores asintomáticos de cepas VTEC similares a las que producen enfermedad en humanos. Algunos investigadores determinaron que los terneros son portadores de los serotipos de mayor virulencia para el hombre mientras que en bovinos adultos en pastoreo y matadero se encontraron serotipos compartidos con alimentos cárnicos.^{24,25}

Serotipos VTEC asociados con la enfermedad en el hombre, generalmente, no están asociados con enfermedad en los bovinos, y no son considerados patógenos para esta especie.

Sin embargo, muchas cepas VTEC aisladas de bovinos sanos comparten factores de virulencia (verocitotoxinas, intimina) con patógenos entéricos como *E. coli* productoras de lesión de "attaching and effacing" (AEEC) que causan diarrea en terneros jóvenes.⁶⁸

En bovinos, la infección por VTEC no produce enfermedades graves como en el hombre por ser, presumiblemente, menos sensibles a las verocitotoxinas. Se ha sugerido que la naturaleza refractaria de los bovinos puede corresponderse con la ausencia del receptor (Gb3) para las VTs en la mayoría de los tejidos de estos animales.⁶⁹

Sin embargo, estudios recientes demuestran que los bovinos expresan receptores para VTs pero en tejidos diferentes y con una nueva distribución celular.

Otros autores demostraron la localización del receptor para VTs en células epiteliales en las criptas adyacentes a la submucosa de yeyuno, ileon, colon y ciego.70 Las criptas están compuestas por una variada población de células que incluyen células inmaduras en proliferación y células diferenciadas. Un grupo de células en proliferación migran hacia la superficie luminal y se diferencian adquiriendo las enzimas y las características morfológicas del epitelio apical maduro.⁷¹ Se demostró que las células apicales no unen VT1, lo que probablemente se corresponde con la pérdida de este receptor a medida que las células migran y se diferencian, aunque se ha demostrado que VT1 se une también a agregados linfoides de la submucosa. La unión de VT al epitelio intestinal bovino contrasta con la ausencia de este receptor en el epitelio intestinal humano y esto podría ser significativo durante la colonización del bovino.72,73

Otra característica es que las VTs pueden regular el sistema inmunitario del huésped pues linfocitos de bovinos muestran una menor proliferación luego de la infección con cepas VTEC. VT1 posee una variedad de actividades inmunomoduladoras a través de la supresión de la activación de células mononucleares y proliferación de linfocitos. A4,75 Las VTs se unen al riñón de bovinos con un patrón similar al descripto en riñones de humanos adultos, es decir, a túbulos y conductos colectores. Esta distribución se corresponde con la susceptibilidad reducida al SUH como consecuencia de la toxicidad sistémica de VTs. En el riñón del bovino se expresa una isoforma del receptor Gb3 que no está presente en las mucosas.

En el hombre, además de unirse al riñón, las VTs también afectan a las células de la vasculatura intestinal debido a que las células endoteliales humanas expresan Gb3 desencadenando la colitis hemorrágica. Tra la falta de unión de las VTs a los vasos sanguíneos y al glomérulo renal en bovinos podrían limitar el efecto sistémico de la toxina y de esta manera contribuir con la ausencia de patogenicidad de *E. coli* O157:H7 en esta especie animal.

La sensibilidad a la toxina se correlaciona, además de con la estructura y organización de los receptores, con la activación intracelular de ciertas organelas luego de la unión al receptor y de la internalización del complejo toxina-receptor.^{80,81}

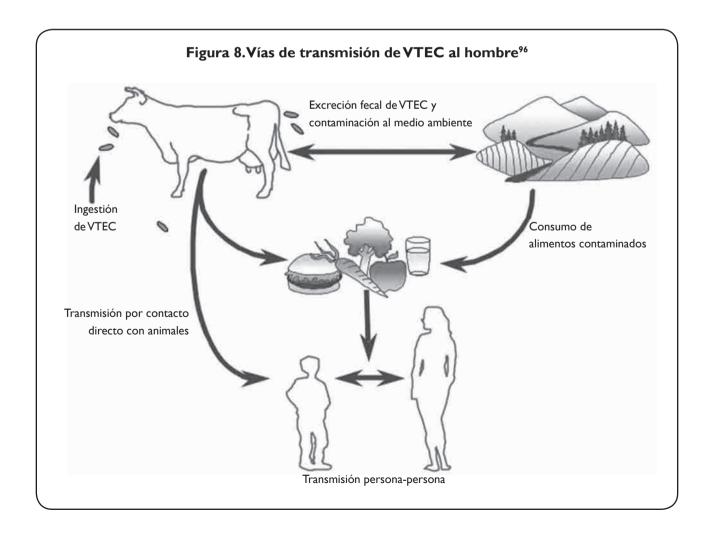
En las células sensibles, la VT es transportada siguiendo una ruta retrógrada al retículo endoplásmico, envoltura nuclear y núcleo; en cambio, en células de cultivo primario de criptas colónicas de bovinos, la VT es excluida del retículo endoplásmico pero es retenida dentro de los lisosomas.82 La localización en este compartimiento resulta en la neutralización de la citotoxicidad de la VT.83 Es evidente que existe una interdependencia compleja entre la estructura del receptor, la organización en la membrana, el tráfico intracelular y la sensibilidad a la toxina.82 Las VTs tienen funciones, además de la citotoxicidad, que podrían influenciar las interacciones huésped-bacteria. Al unirse a las criptas, las VTs podrían afectar el desarrollo epitelial. Se ha demostrado que las infecciones de rumiantes con E. coli O157:H7 disminuyen el desprendimiento epitelial lo que se correlaciona con una prolongada colonización y que la VT al suprimir el metabolismo podría contribuir con este recambio celular reducido.84

TRANSMISIÓN: ALIMENTOS CONTAMINADOS

E. coli O157:H7 puede transmitirse al hombre a través del consumo de alimentos y agua contaminados, contacto con agua recreacional contaminada, transmisión persona-persona y contacto directo con animales. 85-88

La carne contaminada y la leche no pasteurizada son las principales vías por las que estos patógenos entran a la cadena alimentaria. Por eso, el consumo de alimentos crudos o poco cocidos derivados del bovino son las principales rutas de transmisión de *E. coli* O157 por alimentos.^{85,89}

Sin embargo, vegetales y frutas probablemente contaminadas con materia fecal de bovinos también están implicadas en la transmisión de *E. coli* O157:H7. 86-91 La transmisión persona a persona ha sido identificada como una vía importante de transmisión en brotes en



jardines maternales y también es responsable de la diseminación de EHEC dentro de grupos familiares. 89,92

En Argentina se encontró que entre el 29% y el 43% de las muestras de hamburguesas y carne picada estaba contaminada con VTEC, siendo los serotipos más frecuentemente detectados O20:H19, O91:H21, O113:H21, O116:H21, O117:H7, O171:H2, O174:H21.^{25,93}

Otro estudio en Argentina determinó que el 8,4% de las muestras de hamburguesas congeladas fue VTEC positivo, encontrándose serotipos tales como O8:H16, O113:H21 y O39:H4 ⁹⁴. Otros investigadores analizaron 279 muestras de carne, detectándose VTEC O157:H7 en 3,8% de muestras de carne picada, 4,8% de muestras de chorizo fresco y 3,3% de muestras de chorizo seco.⁹⁵

Varios trabajos han demostrado la capacidad de *E. coli* O157:H7 para sobrevivir en productos lácteos fermentados y quesos, por lo que VTEC también ha sido detectada en productos lácteos sin pasteurizar como por ejemplo yogurt, quesos, manteca y crema. ^{94,97,98} La presencia de *E. coli* O157:H7 en leche destinada a la fabricación de estos productos, aun cuando se encuentre en bajas concentraciones, puede constituir una amenaza para la salud del consumidor. ⁹⁹

En un estudio realizado en nuestro laboratorio se demostró una prevalencia del 12,34 % de VTEC en medias reses en frigoríficos mientras que en cabinas sanitarias la prevalencia fue del 18,64 %, aumentando a 25% la contaminación de la carne en carnicerías abastecidas por estos frigoríficos.¹⁰⁰

ESTRATEGIAS DE CONTROL

Muchos investigadores que trabajan para mejorar la sanidad de los productos de origen animal se han focalizado en medidas aplicables con posterioridad a la faena para lograr la disminución de la carga de VTEC.

Los resultados de estas investigaciones permitieron la implementación de estrategias de intervención en plantas faenadoras y demostraron que la prevalencia de *E. coli* O157:H7 disminuye notablemente en el procesamiento cuando se aplican estrategias de intervención antimicrobiana. ^{101,102}

Sin embargo, medidas tendientes a disminuir la carga de patógenos en los productos alimenticios terminados no reduce a cero la enfermedad en el hombre y no tiene impacto sobre la contaminación ambiental ni sobre las posibilidades de transmisión de VTEC por contacto directo o indirecto con animales portadores de estos patógenos.

Para reducir la enfermedad en el hombre, ya sea por el consumo de alimentos contaminados o por la exposición al medio ambiente contaminado, se pone cada vez más énfasis en el desarrollo de estrategias de intervención para ser utilizadas en el animal en pie antes de la llegada al frigorífico.¹⁰³

Debido a que la eliminación por materia fecal de VTEC está correlacionada con la contaminación de las carcasas, el rol que tiene el animal vivo en la producción de alimentos saludables y seguros es considerado crucial, tanto en la producción de alimentos como en la preservación de la calidad e integridad del medio ambiente.¹⁰⁴

Por lo tanto, las estrategias de intervención en el animal en el campo pueden reducir significativamente la exposición del hombre a estos microorganismos y como consecuencia, disminuir las enfermedades y muertes relacionadas a este patógeno.¹⁰³

Al igual que para otros microorganismos productores de enfermedades transmitidas por alimentos, la presencia de animales o productos crudos libres de VTEC no es posible en la práctica.

Sin embargo, su incidencia puede ser minimizada aplicando medidas de higiene en todas las etapas de la cadena de producción de alimentos. En el campo, las estrategias clásicas de erradicación basadas en la eliminación de animales positivos no son factibles debido a la alta prevalencia de colonización, a su naturaleza transitoria y a las dificultades técnicas para detectar bajos niveles de VTEC en las heces de los animales.¹⁰⁵

Se han planteado numerosas estrategias de intervención-suplementación para controlar patógenos en el animal vivo: 1) estrategia competitiva, 2) estrategias anti-patógenas directas, y, 3) estrategias de manejo animal. Dentro de las estrategias competitivas, el uso de bacterias probióticas como microflora competitiva ha dado resultados promisorios en el control de VTEC in vivo. 105,106

La presencia de bacterias productoras de metabolitos inhibitorios de VTEC en el mismo nicho ecológico que estos patógenos ocupan, es un factor que puede influenciar la localización de VTEC en el tracto gastrointestinal. Algunas cepas de *E. coli* producen colicinas que *in vitro* demostraron ser inhibitorias de cepas de *E. coli* productoras de diarrea, incluyendo el serotipo de VTEC O157:H7.^{107,108}

En un estudio realizado en el Laboratorio de Inmunoquímica y Biotecnología se trabajó con porciones de colon de bovinos obtenidas en frigorífico para aislar bacterias que tuvieran capacidad inhibitoria de crecimiento del serotipo EHEC O157:H7 y que pudieran ser utilizadas como probióticas en el animal en pie.

Se identificaron 7 bacterias pertenecientes a la especie *E. coli* con capacidad de inhibir, *in vitro*, cepas de *E. coli* O157:H7 aisladas de bovinos, niños y alimentos, y de otros serotipos no-O157 de importancia en Salud Pública que han sido aislados de bovinos, alimentos y casos de SUH.^{25,29}

Demostramos que la inhibición de crecimiento de *E. coli* O157:H7 era debida a la producción de colicinas por parte de las bacterias seleccionadas y que éstas no eran portadoras de ningún factor de virulencia que pudiera limitar su uso como bacterias probióticas. Las *E. coli* seleccionadas fueron sensibles a antibióticos, característica que debe poseer una bacteria probiótica. ^{109,110} Todas las bacterias seleccionadas resistieron una concentración de sales biliares considerada determinante para la selección como probiótico. ¹¹¹

También resistieron pH bajo, lo que asegura el mantenimiento de la viabilidad durante el pasaje por compartimentos del tubo digestivo con elevada acidez, condición que es indispensable para que puedan instalarse en el tracto gastrointestinal posterior donde deberán ejercer su efecto.

Al estudiar la adherencia y competencia de *E. coli* probiótica y *E. coli* O157H7 a líneas de cultivos celulares, se observó que ambas bacterias se adhieren en igual proporción a las células HEp-2. Cuando se realizó el ensayo de adherencia con *E. coli* O157:H7 y *E. coli* probiótica en forma simultánea, las bacterias probióticas produjeron una disminución en la adherencia de las bacterias patógenas, permaneciendo aquellas adheridas a las células.

Estos resultados pueden ser comparados con los obtenidos por autores que estudiaron el efecto de dos cepas de *Lactobacillus* sobre la adherencia de *E. coli* enterohemorrágico y observaron que aquellos previnieron la adherencia de EHEC a las células eucariotas. Esta inhibición de la adherencia es importante ya que muestra que las bacterias probióticas compiten con *E. coli* O157:H7 por los mismos sitios en la superficie celular, hecho significativo para lograr un control de EHEC por *E. coli* probiótica.

En nuestro estudio, E. coli O157:H7 se adhieren al

epitelio colónico, concordando con lo informado por otros autores que observaron que una *E. coli* O157:H7 aislada de un paciente con SUH se adhirió a la mucosa del epitelio del intestino grueso de bovinos. 113,114

Esa adherencia de *E. coli* O157:H7 disminuye o es completamente inhibida cuando se inocula simultáneamente con la bacteria probiótica. Estos hallazgos son de suma importancia ya que nos permitieron comprobar que *E. coli* probiótica compite con EHEC en la mucosa colónica, nicho de colonización natural de EHEC, y de esta manera evita la adherencia de *E. coli* O157:H7.

Estos resultados permiten especular sobre el uso de estas bacterias probióticas como competidoras por el mismo nicho ecológico que EHEC pudiendo ser utilizadas como una estrategia de control en la colonización del bovino por estos patógenos.

Para corroborar los resultados de los ensayos *in vitro*, inoculamos terneros con *E. coli* probiótica y *E. coli* O157:H7, por separado y simultáneamente, y estudiamos la cinética de eliminación de cada una. En los ensayos *in vivo*, todos los animales inoculados se mantuvieron clínicamente sanos hasta el final del mismo, sin signos de diarrea o fiebre.

En los animales que fueron inoculados solamente con *E. coli* O157:H7 fue posible detectar estas bacterias en materia fecal hasta el día 170 post inoculación.

En los animales que fueron inoculados con *E. coli* probiótica y 48 h más tarde recibieron una dosis de *E. coli* O157:H7, se detectaron ambas bacterias alternadamente en materia fecal hasta el día 8 posterior a la inoculación con las bacterias patógenas, eliminando únicamente bacterias probióticas en sus heces hasta el día 143.

Cuando realizamos el análisis de segmentos del tracto gastrointestinal de uno de los animales inoculados con *E. coli* O157:H7 pudimos detectar la presencia de bacterias adheridas a la mucosa del colon. En uno de los animales del lote que recibió un tratamiento previo con *E. coli* probiótica y 48 h más tarde la inoculación con *E. coli* O157:H7, se observó una disminución notable de *E. coli* O157:H7 adheridas a la mucosa del colon.

La eliminación de los probióticos al medio a través de las heces es importante teniendo en cuenta que *E. coli* O157:H7 sobrevive por largos períodos en el ambiente y que la contaminación ambiental cumple un papel muy importante en la transmisión de la infección al hombre. ¹¹⁵

Por lo tanto, es posible pensar que éstas podrían ejercer su efecto inhibitorio también en el medio ambiente.

En el campo, el control de estos patógenos transmitidos por alimentos puede lograrse restringiendo la diseminación de los mismos entre los establecimientos y limitando su proliferación, supervivencia y diseminación dentro de cada establecimiento. Las estrategias de control que apunten a reducir la prevalencia y la concentración de E. coli O157:H7 eliminadas por los bovinos, reduciendo de esa forma el número total de bacterias que ingresan al ambiente y a la cadena alimentaria, serían las más efectivas para disminuir el número de casos de enfermedad en el hombre causada por E. coli O157:H7. Debido a que las terapias aplicables en la actualidad no pueden mejorar el curso de las infecciones gastrointestinales con E. coli O157:H7 en el hombre, la prevención de la infección primaria sigue siendo la mejor forma de prevenir el SUH.

Otro aspecto importante del empleo de bacterias probióticas en la eliminación de EHEC del tracto gastrointestinal del bovino y que se demuestra en este trabajo es que las bacterias seleccionadas no sólo inhiben el desarrollo de *E. coli* O157:H7 sino también de serotipos EHEC no-O157:H7.

Si bien la mayoría de las estrategias de control en bovinos a nivel mundial estudian disminuir solamente el serotipo O157:H7, es necesario tener en cuenta que los brotes de SUH en varios países y casos endémicos en Argentina, son producidos cada vez en mayor proporción por serotipos no-O157.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Palermo MS, Exeni RA, Fernández CG. (2009). Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis and update of interventions. Expert Review of Anti-infective Therapy, Vol. 7 (6):697-707.
- Gasser C, Gautier E, Steck, A, Siebmann RE; Oechslin R. (1955). Häemolytisch-urämische syndrome: bilaterale nierenrindennekrosen ber akuten erworbenen hämolytischen. Anamien Schweizerische medizinische Wochenschrift, 85: 905-909.
- Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharzu (1964). The hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr, 64/478-482
- 4. Karmali M, Steele B; Petric M, Lim C. (1983) Sporadic cases of hemolytic uremic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *E. coli* in stools Lancet, I- 619.
- Rivas M, Miliwebsky E, Chinen, I, Deza, N, Leotta GA (2006). Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. Medicina (Buenos Aires),66 (supl. III), 27-32.

- Rivas M, Padola NL, Lucchesi PMA, Masana M. (2010). Diarrheagenic *Escherichia coli* in Argentina. In: Torres AG (ed) Pathogenic *Escherichia coli* in Latin America. Bentham Science, Bolingbrook, pp 348-392.
- Voyer LE, Rivas M. (1997). Aspectos epidemiológicos del síndrome urémico hemolítico. Cuadernos de Pediatría, 78: 27-37.
- 8. López EL, Contrini MM, Devoto S, de Rosa MF, Grana, MG, Aversa L, Gómez HF, Genero MH, Cleary TG. (1995) Incomplete hemolyitc uremic syndrome in Argentinean children with bloody diarrhea. JPediatr, 127:364-367.
- Voyer LE (1996). Síndrome urémico hemolítico. López Editores SRL: Buenos Aires.
- Voyer LE (1998). Síndrome urémico hemolítico: aspectos epidemiológicos de clínica y patogenia. Págs. 46-49. En: Seijo A.; Larghi O.; Espinosa, M.; Rivas, M.; Sabatini, M (eds.). Temas de zoonosis y enfermedades emergentes. Asociación Argentina de Zoonosis, Buenos Aires.
- Richardson SE, Karmali MA, Becker LE, Smith CR. (1988). The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections. Human Pathology 19, 1102-1108.
- 12. Matussek A, Lauber J, Bergau A, Hansen W, Rohde M, Dittmar KEJ, Gunzer M, Mengel, M, Gatzlaff P, Hartmann M, Buer J, Gunzer F. (2003). Molecular and functional analysis of Shiga toxin-induced response patterns in human vascular endothelial cells. Blood 102, 1323-1332.
- 13. Hurley BP, Thorpe CM, Acheson DW. (2001). Shiga toxin translocation across intestinal epithelial cells in enhanced by neutrophil transmigration. Infection and Immunity, 69: 6148-6155.
- Proulx F, Seidman EG, Karpman D. (2001). Pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatric Research, 50:163-171.
- Griffin PM, Tauxe RV. (1991). The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndromne. Epidemiology Reviews, 13: 60-98.
- Chapman PA. (1995). Verocytotoxin-producing *Escherichia coli*: an overview with emphasis on the epidemiology and prospects for control of *E. coli* O157. Food Control, 6: 187-193.
- Wells JG, Davis BR, Wachsmuth IK, Riley LW, Remis RS, Sokolow R et al. (1983). Laboratory investigation of hemorrhagic colitis outbreaks associated with a rare *Escherichia coli* serotype. Journal of.Clinical.Microbiology. 18, 512-520.
- 18. Doyle, MP, Schoeni JL. (1987). Isolation of *Escherichia coli* O157:H7 from retail fresh meats and poultry. Applied and Enviroental. Microbiology, 53, 2394-2396.
- Read SC, Gyles CL, Clarke RC, Lior H, McEwen S. (1990). Prevalence of verocytotoxigenic *Escherichia coli* in ground beef, pork, and chicken in Southwestern Ontario. Epidemiology Infection, 105, 11-20.
- Clarke RC, McEwan SA, Gannon VP, Lior H, Gyles CL. (1989). Isolation of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* from milk filters in south-western, Ontario. Epidemiology Infection, 102, 253-260.
- 21. Wells JG, Shipman LD, Greene KD, Sowers EG, Green

- JH, Cameron DN, Downes, FP, Martin ML, Griffin PM, Ostroff SM, Potter ME, TauxeRV, Washmuth, I. K. (1991). Isolation of *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga-liketoxin-producing *E. coli* from dairy cattle. Journal of. Clinical Microbiology, 29: 985-989.
- 22. Sherwood D, Snodgrass DR, O'Brien AD. (1985). *Shiga-like* toxin production from *E. coli* associated with calf diarrhoea. *Veterinary Record*, 116, 217-218.
- Beutin L, Geier D, Steinruck H, Zimmermann S, Scheutz F. (1993). Prevalence and some properties of verotoxin (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli* in seven different species of healthy domestic animals. Journal of.Clinical Microbiology. 31, 2483-2488.
- 24. Sanz ME, Viñas RM, Parma AE. (1998). Prevalence of bovine verotoxin-producing *Escherichia coli* in Argentina. European Journal of Epidemiology. 14, 399-403.
- 25. Parma AE, Sanz ME, Blanco JE, Blanco J, Viñas MR, Blanco M, Padola NL, Etcheverría AI. (2000). Virulence genotypes and serotypes of verotoxigenic *Escherichia coli* isolated from cattle and foods in Argentina. Importance in public health. European Journal of Epidemiology. 16, 757-762.
- Chinen I, Otero JL, Miliwebsky ES, Roldan ML, Baschkier A, Chillemi GM, Noboli C, Frizzo L, Rivas M. (2003). Isolation and characterisation of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 from calves in Argentina. Research in Veterinary. Science. 74: 283–286.
- 27. Meichtri L, Miliwebsky E, Gioffré, A, Chinen I, Baschkier A, Chillemi G, Guth BEC, Masana MO, Cataldi A, Rodríguez HR, Rivas M. (2004). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in healthy young beef steers from Argentina: prevalence and virulence properties. International Journal of FoodMicrobiology. 96, 189-198.
- Mercado EC, Gioffré A, Rodríguez SM, Cataldi A, Irino K, Elizondo AM, Cipolla L, Romano MI, Malena R, Méndez MA (2004). Non-O157 Shiga Toxin-producing *Escherichia* coli isolated from diarrhoeic calves in Argentina. *Journal of* Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health 51, 82–88.
- 29. Padola NL, Sanz ME, Blanco JE, Blanco M, Blanco J, Etcheverría A, Arroyo GH, Usera MA, Parma AE. (2004). Serotypes and virulence genes of shigatoxigenic *Escherichia coli* (STEC) isolates from a feedlot in Argentina. Veterinary Microbiology. 100, 3-9.
- 30. Fernández D, Rodríguez E, Arroyo GH, Padola NL, Parma AE. (2009). Seasonal variation of Shiga toxin-encoding genes (stx) and detection of *E. coli* O157 in dairy cattle from Argentina. Journal of. Applied. Microbiology, 106: 1260–1267.
- 31. Cobbold R, Desmarchelier P. (2002). Horizontal transmission of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* within groups of dairy calves. Applied and Environmental. Microbiology, 68, 4148–4152.
- 32. Hancock DD, Besser TE, Rice DH. (1998). Ecology of *Escherichia coli* O157:H7 in cattle and impact of management practices. Págs. 85-91. *In* J.B. Kaper and A.D. O'Brien (ed), *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga toxin-producing *E. coli* strains. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- 33. Hinton M. (1985). The sub-species differentiation of Esche-

- *richia coli* with particular reference to ecological studies in young animals including man. The Journal of hygiene, 95, 595-609.
- 34. Hinton M, Linton AH, Hedges AJ. (1985). The ecology of *Escherichia coli* in calves reared as dairy-cows replacement. Journal of Applied Bacteriology, 58, 131-138.
- 35. Dean-Nystrom EA, Bosworth BT, O'Brien AD, Moon HW (1999). Bovine infection with *Escherichia coli* O157:H7. Págs. 51-58. *In* C.S. Stewart and H.J. Flint (eds), *Escherichia coli* O157:H7 in farm animals. CABI Publishing, New York.
- Harmon BG. (1999). Faecal shedding and rumen proliferation of Escherichia coli O157:H7 in calves: an experimental model. Págs. 59-70. In C.S. Stewart and H.J. Flint (eds), Escherichia coli O157:H7 in farm animals. CABI Publishing, New York.
- 37. Rasmussen MA, Wickman TL, Cray WCJr, Casey TA. (1999). *Escherichia coli* O157:H7 and the rumen environment. Pág. 39-49. *In:* C.S. Stewart and H.J. Flint (eds), *Escherichia coli* O157:H7 in farm animals. CABI Publishing, New York.
- Blanco J, Blanco M., Blanco JE, Mora A, Alonso MP, González EA, Bernardez, MI. (2001). O:H serotypes of human verocytotoxigenic *E. coli* (VTEC). http://secuslugo.lugo.usc.es/ecoli/SEROTIPOSHUM.htm.
- 39. Besser TE, Richards BL, Rice DH, Hancock DD. (2001) *Escherichia coli* O157:H7 infection of calves: infectious dose and direct contact transmission. Epidemiology and Infection. 127, 555-560.
- 40. Cray WCJr, Moon HW. (1995). Experimental infection of calves and adult cattle with *Escherichia coli* O157:H7. Applied and Environmental Microbiology. 61, 1586-90
- 41. Wang G, Zhao T, Doyle, MP. (1996). Fate of enterohemorr-hagic *Escherichia coli* O157:H7 in bovine feces. Applied and Environmental Microbiology. 62, 2567-2570.
- 42. Maule A. (2000) Survival of verocytotoxigenic *Escherichia coli* O157:H7 in soil, water and on surfaces. Journal of Applied Microbiology, 88 (Suppl), 71S-78S.
- Mainil J. (1999). Shiga/Verocytotoxins and Shiga/verotoxigenic Escherichiacoli in animals. Veterinary Reseach, 30, 235-257.
- 44. USDA: Aphis. (1997). An update: *Escherichia coli* O157:H7 in humans and cattle. CEII, Fort Collins, CO.
- Ogden ID, MacRae M, Strachan NJC. (2004). Is prevalence and shedding of *E. coli* O157 in beef cattle in Scotland seasonal? FEMS Microbiology Letters. 233, 297-300.
- 46. Duncan SH, Scott KP, Flint HJ, Stewart CS. (1999). Pág. 71-89. Commensal-pathogen interactions involving *Escherichia coli* O157 and the prospects for control. *In* C.S. Stewart and H.J. Flint (eds), *Escherichia coli* O157:H7 in farm animals. CABI Publishing, New York.
- Wolin MJ. (1969). Volatile fatty acids and the inhibition of *Escherichia coli* growth by rumen fluid. Applied Microbiology. 17, 83-87.
- 48. Rasmussen MA, Cray WC, Casey TA, Whipp SC. (1993). Rumen contents as a reservoir of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. FEMS Microbiology Letters. 114, 79-84
- 49. Diez-González F, Callaway TR., Kizouli, M.G.; Russell, J.B. (1998). Grain feeding and the dissemination of acid-resistant *Escherichia coli* from cattle. *Science*. **281**, 1666-1668.

- Grauke LJ, Kudva IT, Yoon JW, Hunt CW, Williams CJ, Hovde, CJ. (2002) Gastrointestinal tract location of *Escherichia coli* O157:H7 in ruminants. Applied and Environmental Microbiology. 68, 2269-2277.
- 51. Naylor SW, Low C, Besser TE, Mahajan A, Gunn GJ, Pearce MC, McKendrick IJ, Smith DGE, Gally D. (2003). Lymphoid follicle-dense mucosa at the terminal rectum is the principal site of colonization of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in the bovine host. Infection and Immunity.71, 1505-5-1512.
- 52. Jerse AE, Yu J, Tall BD, Kaper JB. (1990). A genetic locus of enteropathogenic *Escherichia coli* necessary for the production of attaching and effacing lesions on tissue culture cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 87, 7839-7843.
- DeVinney R, Stein M, Reisheid D, Abe A, Ruschkowski S, Finnlay BB. (1999). Enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 produces Tir, which is translocated to the host cell membrane but is not tyrosine phosphorylated. Infection and Immunity, 67, 2389-2398.
- 54. DeVinney R, Puente JL, Gauthier A, Goosney D, Finlay BB. (2001). Enterohaemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli* use a different Tir-based mechanism for pedestal formation. Molecular Microbiology, 41, 1445-1458.
- Frankel G, Lider O, Hershkoviz R, Mould AP, Kachalsky SG, Candy DCA, Cahalon L, Humphries MJ, Dougan G. (1996). The cell-binding domain of intimin from enteropathogenic *Escherichia coli* binds to beta 1 integrins. The Journal of Biological Chemistry, 271, 20359-20364.
- McKee ML, O'Brien AD. (1996) Truncated enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) O157:H7 intimin (EaeA) fusion proteins promote adherence of EHEC strains to HEp-2 cells. Infection and Immunity, 64, 2225-2233.
- 57. Hartland EL, Batchelor M, Delahay RM, Hale Ch, Matthews S, Dougan G, Knutton S, Connerton I, Frankel G. (1999). Binding of intimin from enteropathogenic Escherichia coli to Tir and to host cells. Molecular Microbiology, 32, 151-158
- 58. Sheng H, Lim, JY, Knecht HJ, Li J, Hovde CJ. (2006). Role of *Escherichia coli* O157:H7 virulence factors in colonization at the bovine terminal rectal mucosa. Infection and Immunity, 74, 4685-4693.
- Sandhu KS, Clarke RC, McFadden K, Brouwer A, Louie M, Wilson J, Loir H, Gyles CL. (1996). Prevalence of the eaeA gene in verotoxigénico Escherichia coli strains from dairy cattle in Southwest Ontario. Epidemilogy and Infection, 116, 1-7
- 60. Wieler LH, Vieler E, Erpestein C, Schlapp T, Steinrück H, Bauerfeind R, Byomi A, Baljer G. (1996). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains from bovines: association of adhesion with carriage of *eae* and other genes. Infection and Immunity, 34, 2980-2984.
- 61. Jenkins C, Chart H, Cheasty T, Willshaw GA, Smith HR, Dougan G, Frankel G, Pearce MC, Foster G, Gunn GJ, Synge BA. (2002)Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) other than serogroup O157 from Scottish cattle. Veterinary Record, 151, 58-60.
- 62. Ebel F, Podzadel T, Rohde M, Kresse AU, Krämer S, Deibel

- C, Guzmán CA, Chakraborty T. (1998). Initial binding of Shiga toxin-producing *Escherichiacoli* to host cells and subsequent induction of actin rearrangements depend on filamentous EspA-containing surfaces appendages. Molecular Microbiology, 30, 147-167.
- 63. Nicholls L, Grant TH, Robins-Browne RM. (2000). Identification of a novel genetic locus that is required for in vitro adhesion of a clinical isolate of enterohaemorrhagic *Escherichia col*i to epithelial cells. Molecular Microbiology, 35, 275-288.
- 64. Tarr PI, Bilge SS, Vary Jr JC, Jelacic S, Habeeb RL, Ward TR, Baylor MR, Besser TE. (2000). Iha: a novel *Escherichia coli* O157:H7 adherence-conferring molecule encoded on a recently acquired chromosomal island of conserved structure. Infection and Immunity, 68, 1400–1407.
- 65. Stevens MP, vanDiemen PM, Frankel G, Phillips AD, Wallis TS. (2002). Efa1 influences colonization of the bovine intestine by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotypes O5 and O111. Infection and Immunity, 70, 5158-5166.
- 66. Freter R, Brickner H, Botney M, Cleven D, Aranki A. (1983). Mechanisms that control bacteria populations in continuousflow culture models of large intestinal flora. Infection and Immunity, 39, 676-685.
- 67. Magnuson BA, Davis M, Hubele S, Austin PR, Kudva IT, Williams CJ, Hunt CW, Hovde CJ. (2000). Ruminant gastrointestinal cell proliferation and clearance of *Escherichia coli* O157:H7. Infection and Immunity, 68, 3808-3814.
- 68. Dean-Nystrom EA, Bosworth BT, Moon HW. (1999). Pathogenesis of *Escherichia coli* O157:H7 in weaned calves. Advances in Experimental Medicine and Biology, 473, 173-177.
- 69. Pruimboom-Brees IM, Morgan TW, Ackermann MR, Dean-Nystrom E, Samuel JE, Cornick NA, Moon HW. (2000). Cattle lack vascular receptors for *Escherichia coli* O157:H7 Shiga toxins. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 97, 10325-10329.
- 70. Hoey DEE, Currie C, Else RW, Nutikka A, Lingwood CA, Gally DL, Smith DGE.(2002). Expression of receptors for verotoxin 1 from *Escherichia coli* O157 on bovine intestinal epithelium. Journal of Medical Microbiology, 51, 143-149.
- 71. Fenoglio-Preiser CM, Lantz P, Listrom M, Noffsinger A, Rilke F, Stemmermann, GN (1998). Gastrointestinal pathology: an atlas and text 2nded. New York, Lippincott-Raven.
- 72. Holgersson J.; Jovall PA, Breimer ME. (1991). Glycosphingolipids of human large intestine: detailed structural characterization with special reference to blood group compounds and bacterial receptor structures. The Journal of Biochemistry, 110, 120-131.
- 73. Kasai K, Galton J, Terasaki PI, Wakisaka A, Kawahara M, Root T, Hakomori SI. (1985). Tissue distribution of the Pk antigen as determined by a monoclonal antibody. International Journal of Immunogenetics, 12, 213–220.
- 74. Menge C, Wieler LH, Schlapp T, Baljer G. (1999). Shiga toxin 1 from *Escherichia coli* blocks activation and proliferation of bovine lymphocyte subpopulations in vitro. Infection and Immunity. 67, 2209-2217.
- 75. Ferens WA, Hovde CJ. (2000). Antiviral activity of Shiga toxin: suppression of bovine leukemia virus –related spontaneous lymphocyte proliferation. Infection and Immunity. 68, 4462-4469.

- 76. Lingwood, C.A. (1994). Verotoxin-binding in human renal sections. Nephron. 66, 21-28.
- 77. Ohmi K, Kiyokawa N, Takeda T, Fujimoto J. (1998). Human microvascular endothelial cells are strongly sensitive to Shiga toxins. Biochemical and Biophysical Research Communications, 251, 137-141.
- 78. Paton JC, Paton AW. (1998). Pathogenesis and diagnosis of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* infections. Clinical Microbiology Reviews, 11, 450-479.
- 79. Jacewicz MS, Acheson DWK, Binion DG, West GA, Lincicome LL, Fiocchi C, Keusch GT. (1999). Responses of human intestinal microvascularendotelial cells to Shiga toxin 1 and 2 and pathogenesis of hemorrhagic colitis. Infection and Immunity. 69, 1439-1444
- SandvigK, Garred O, Holm PK, Vandeurs V. (1993). Endocytosis and intracellular-transport of protein toxins. Biochemical Society Transactions. 21, 707-711.
- 81. Sandvig K, Vandeurs B. (1994). Endocytosis and intracellular sorting of ricin and Shiga toxin. FEBS Letters, 346, 99-102.
- 82. Hoey DEE, Sharp L, Currie C, Lingwood CA, Gally DL, Smith DGE. (2003). Verotoxin 1 binding to intestinal crypt epithelial cells results in localization to lysosomes and abrogation of toxicity. Cellular Microbiology, 5, 85-97.
- 83. Lingwood CA. (1999). Glycolipid receptors for verotoxin and *Helicobacter pylori*: role in pathology. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Molecular Basis of Disease. 1455, 375-386.
- 84. Magnuson BA, Davis M, Hubele S, Austin PR, Kudva IT, Williams CJ, Hunt CW, Hovde CJ. (2000). Ruminant gastrointestinal cell proliferation and clearance of *Escherichia coli* O157:H7. Infection and Immunity, 68, 3808-3814.
- 85. Bell BP, Goldsoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC, Tarr PI, Bartleson CA, Lewis JH, Barret TJ, Wells JG. (1994). A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7–associated bloody diarrhea and hemolyitc uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. The Journal of the American Medical Association (JAMA), 272, 1349-1353
- 86. Michino H, Araki H, Minami S, Nakayama T, Ejiama Y, Yroe K, Tanaka H, Fujita N, Usami S, Yonekawa M, Sadamoto K, Takaya S, Sakai N. (1998). Recent outbreaks of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7 in Japan. Págs. 73-81. *In*: Kaper, J.B.; O'Brien, A.D. (eds.), *Escherichia coli* O157:H7 and other shiga toxin-producing *E. coli* strains. ASM Press, Washington, D.C.
- 87. Crump JA, Sulka AC, Langer A.J, Schaben C, Crielly AS, Gage R, Baysinger M, Moll M, Withes G, Toney DM, Hunter SB, Hoekstra RM, Wong SK, Griffin PM, Van Gilder TJ. (2002). An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. New England Journal of Medicine, 347, 555-560.
- 88. Holme R. (2003). Drinking water contamination in Walkerton, Ontario: positive resolutions from a tragic event. Water Science and Technology: a journal of the International Association on Water Pollution Research. 47, 1-6.
- 89. Karch H, Bielaszewzka M, Bitzan M, Schmidt H. (1999). Epidemiology and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 34, 229-243.

- Besser RE, Lett SM, Weber JT, Doyle MP, Barret TJ, Wells JG, Griffin PM. (1993). An outbreak of diarrhea and hemolytitc uremic syndrome form *Echerichia coli* O157:H7 in fresh-pressed apple cider. The Journal of the American Medical Association (JAMA), 269, 2217-2220.
- 91. Sivapalasingam S, Friedman CR, Cohen L, Tauxe RV. (2004). Fresh produce: a growing cause of outbreaks of foodborne illness in the Unites States, 1973 through 1977. Journal of Food Protection, 67, 2342-2353.
- 92. Ludwig K, Sarkim V, Bitzam M, Karmali MA, Bobrowski C, Ruder H, Laufs R, Sobottka L, Petric M, Karch H, Muller-Wiefel DE. (2002). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection and antibodies against Stx2 and Stx2 in household contacts of children with enteropathic hemolytic-uremic syndrome. Journal of Clinical Microbiology. 40, 1773-1782.
- Sanz ME, Villalobo C, Elichiribehety E, Arroyo G. (2007).
 Prevalencia de *Escherichiacoli*verocitotoxigénico en productos cárnicos de la ciudad de Tandil La Industria Cárnica. 146: 56-58.
- 94. Gómez D, Miliwebsky E, Fernández Pascua C, Baschkier A, Manfredi E, Zotta M, Nario F, Piquín A, Sanz M, Etcheverría A, Padola N, Parma A, Rivas M. (2002) Aislamiento y caracterización de *Escherichiacoli* productor de toxina Shiga en hamburguesas supercongeladas y quesos de pasta blanda. Revista Argentina de Microbiología 34: 66-71.
- Chinen I, Tanaro JD, Miliwebsky E, Lound LH, Chillemi G, Ledri S, Baschkier A, Scarpin M, Manfredi E, Rivas M. (2001). Isolation and characterization of *Escherichia coli* O157:H7 from retail meats in Argentina. Journal of Food Protection, 64, 1346-51.
- 96. Fairbrother JM, Nadeau É. (2006). *Escherichia coli*: on-farm contamination of animals. Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties, 25,555-569
- 97. Hussein HS, Sakuma T. (2005). Prevalence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in dairy cattle and their products. Journal. DairyScience. 88, 450-465.
- 98. Balagué C, Khan AA, Fernández L, Redolfi AL, Aquili V, Voltattorni, P, Hofer C, Ebner G, Dueñas S, Cerniglia CE. (2006). Occurrence of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in ready-to-eat food from supermarkets in Argentina, Food Microbiology,23, 307–313.
- Roldán ML, Chinen I, Otero JL, Miliwebsky ES, Alfaro N, Burns P, Rivas M. (2007) Aislamiento, caracterización y subtipificación de cepas de *Escherichiacoli*O157:H7 a partir de productos cárnicos y leche. Revista Argentina de Microbiología,39, 113-119.
- 100. Etcheverría AI, Padola NL, Sanz ME, Polifroni R, Krüger A, Passucci J, Rodríguez EM, Taraborelli AL, Ballerio M, Parma AE. (2010). Occurrence of Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) on carcasses and retail beef cuts in the marketing chain of beef in Argentina. Meat Science. 86, 418-21.
- 101. Elder RO, Keen JE, Siragusa GR, Barkocy-Gallagher GA, Koohmaraie M, Laegreid WW. (2000). Correlation of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 prevalence in feces, hides, and carcasses of beef cattle during processing. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97, 2999-3003.
- 102.Barkocy-Gallagher GA, Arthur TM, Rivera-Betancourt

- M, Nou X, Shackelford SD, Wheeler TL, Koohmaraie M. (2003). Seasonal prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli*, including O157:H7 and non-O157 serotypes, and *Salmonella* in commercial beef processing plants. Journal of Food Protection. 66, 1978-1986.
- 103. Hynes NA, Wachsmuth IK. (2000). Escherichia coli O!57:H7 risk assessment in ground beef: a public health tool. In: Proccedings of the 4th International Symposium on Shiga Toxin-producing Escherichia coli Infections, Kyoto, Japan. Vol 4, p 46 (abstract).
- 104. Callaway TR, Anderson RC, Edrington TS, Genovese PJ, Harvey RB, Poole TL, Nisbet DJ.(2004). Recent pre-harvest supplementation strategies to reduce carriage and shedding of zoonotic enteric bacterial pathogens in food animals. Animal Health Research Reviews, 5, 35-47.
- 105. Caprioli A, Morabito S, Brugère H, Oswald E. (2005). Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. Veterinary. Research, 36, 289-311.
- 106.Callaway TR, Anderson RC, Edrington TS, Genovese KJ, Bischoff KM, Poole TL, Jung YS, Harvey RB, Nisbet DJ. (2004). What are we doing about *Escherichia coli* O157:H7 in cattle? Journal of Animal Science. 82 (E. Suppl.): E93-E99.
- 107. Bradley DE, Howard SP, Lior H. (1991). Colicinogeny of O157:H7 enterohemorrhagic *Escherichia coli* and the shielding of colicin and phage receptors by their O antigenic side chains. Canadian Journal of Microbiology. 37, 97-104.
- 108. Brown CA, Harmon BG, Zhao T, Doyle M.P. (1997). Experimental *Escherichia coli* O157:H7 carriage in calves. Applied

- of Environmental Microbiology, 63, 27-32.
- 109. Marteau P. (2001). Safety aspect of probiotic products. Scandinavian Journal of Nutrition. 45, 22-24.
- 110. Courvalin P. (2006). Antibiotic resistance: the pros and cons of probiotics. Digestive and Liver Disease, 38, S261-S265.
- 111. Hyronimus B, Le Marrec C, SassiHadj A, Deschamps A. (2000). Acid and bile tolerance of spore-forming lactic acid bacteria. International Journal of Food Microbiology, 61, 193-197.
- 112. Hugo AA, Kakisu E, De Antoni GL, Pérez PF. (2008). Lactobacilli antagonize biological effects of enterohaemorrhagic *Escherichia coli in vitro. Letters in Applied Microbiology*, 46, 613-619.
- 113. Etcheverría AI, Arroyo GH, Alzola R, Parma AE. (2011). Reduction of adherence of *E. coli* O157:H7 to HeP-2 cells and to bovine large intestinal mucosal explants by colicinogenic-*E. coli*. International Scholary Resaerch Network Microbiology (ISRN Microbiology) ISSN: 2090-7486 (Online) doi:10.5402/MICROBIOLOGY ArticleID697020,5pages doi:10.5402/2011/697020.
- 114. Baehler AA, Moxley RA. (2000). *Escherichia coli* O157:H7 induces attaching-effacing lesions in large intestinal mucosal explants from adult cattle. FEMS Microbiology Letters, 185, 239-242.
- 115. McDowel DA, Sheridan JJ.(2001). Survival and growth of verocytotoxin-producing *E. coli* in the environment.Págs. 279-304. *In*: Duffy, G.; Garvey, P.; McDowell, D (eds.), Verocytotoxigenic *Escherichia coli*, Food & Nutrition Press Inc., Trumbull.

Recomendaciones de la Sociedad de Trasplantes de América Latina y del Caribe (STALYC) SOBRE EL USO DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES GENERICOS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS EN LOS PAISES DE LA REGION

Josefina Alberú Gómez, Domingo Casadei y Roberto Tanús

La Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALyC) constituida como tal en el año 1999, tiene como objetivos fundamentales la unificación de todos los países que integran la Región con fines educativos, de práctica e investigación para todos los aspectos relacionados a trasplante de órganos, contribuir al conocimiento y difusión de los temas en la materia a través de congresos, reuniones y publicaciones; constituirse como la representante democrática en la materia de todos los países involucrados; colaborar en el desarrollo y optimización de los programas existentes y de nuevos programas de trasplante en todos nuestros países, así como promover principios éticos en la práctica de trasplantes en toda la Región.¹

Hemos podido observar con beneplácito los avances obtenidos en estos objetivos de manera progresiva, durante los años transcurridos desde su creación.

Recientemente, los directivos de esta Sociedad convocaron en la Ciudad de Bogotá a todos los Presidentes en turno de las Sociedades de Trasplantes de los países de la Región*(México, Costa Rica, Cuba, Puerto Rico, República Dominicana, Panamá, Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, Brasil, Uruguay, Chile y Argentina).

El propósito de esta Reunión, que tuvo lugar durante los días 21 y 22 de Marzo de 2013, fue conocer

qué podía hacer la STALyC para coadyuvar en el crecimiento y desarrollo de los programas de trasplantes de órganos en cada uno de los países, así como analizar y discutir sobre algunos aspectos específicos que atañen a la práctica de trasplantes y el cuidado de los pacientes.

Uno de los tópicos referidos concierne a la utilización de medicamentos inmunosupresores genéricos en esta población de receptores de trasplante de órganos sólidos.

De esta forma, se consideró necesario elaborar un escrito por parte de STALyC conteniendo "Consideraciones y Recomendaciones" sobre el empleo de estos medicamentos para receptores de trasplante de órganos en los países de la Región, que sirvan de guía no solamente para los médicos que tienen a su cargo la atención de los pacientes, sino también para las Autoridades de Salud de nuestros países que aprueban la inclusión de inmunosupresores genéricos para uso clínico.

CONSIDERACIONES

Los medicamentos genéricos se utilizan en todo el mundo, Latinoamérica incluida, con el fin de optimizar el gasto en medicamentos.² Son medicamentos que presentan un perfil de eficacia y seguridad equivalente al de su correspondiente medicamento de referencia, y que compiten con el original una vez expirado el período de explotación exclusiva del medicamento original.

^{*} Países que tuvieron representación en la Reunión de Bogotá.

Los receptores de trasplante de órganos sólidos deben recibir medicamentos inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto. Los medicamentos inmunosupresores más frecuentemente utilizados en la actualidad a nivel mundial incluyen una combinación de éstos en esquemas terapéuticos conteniendo: inhibidores de calcineurina (tacrolimus ó ciclosporina), ácido micofenólico y con menor frecuencia, inhibidores mTOR (ó inhibidores de la señal de proliferación: PSI).³

Para varios de estos compuestos las patentes han expirado en 2009 y 2010 y las formulaciones genéricas han aparecido en el mercado de manera reciente. Existe debate considerable en relación a la eficacia y seguridad de la sustitución de drogas innovadoras por estos genéricos en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos.⁴⁻⁹

El registro de medicamentos genéricos se basa en su bioequivalencia con el medicamento que ha demostrado probada eficacia y seguridad en estudios clínicos controlados.

Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacológicamente equivalentes y sus biodisponibilidades tras la administración de una misma dosis molar son similares, al grado que sus efectos en relación a eficacia y seguridad puedan ser esencialmente los mismos.¹⁰

Los parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima (Cmax) son utilizados para decidir la bioequivalencia de los productos.

Aun cuando para la mayoría de las drogas, un intervalo de confianza entre 80 y 125% ha sido considerado apropiado, en años recientes ha habido debate en relación a la validez de estos intervalos "blanco" para productos considerados de ventana terapéutica estrecha, como es el caso de los inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosprorina).

Para propósitos de requerimientos de bioequivalencia de productos o medicamentos de ventana terapéutica estrecha, se considera a aquellos compuestos para los cuales existe un riesgo de diferencias clínicamente relevante en eficacia o seguridad entre dos productos, aun cuando los criterios de bioequivalencia establecidos hubieran sido alcanzados.

Con base en estos antecedentes, la EMA (Agencia de Medicamentos Europea) ha recomendado que en los casos en que se requiera reducir el intervalo establecido (de 80 a 125%), como es el caso de medicamentos de

ventana terapéutica estrecha, éste se estreche a valores de entre 90-111%, esta política aplica en la Unión Europea a partir de 2010 y en Canadá desde 2006.¹²

Actualmente, miembros de la Food and Drug Administration (FDA) Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology han sugerido que la Agencia debería estrechar el rango actual de 80%-125% a uno de 90%-111%, aduciendo que los intervalos en uso actual no son suficientes para drogas genéricas de ventana terapéutica estrecha.¹³

En 2010 la Sociedad Europea de Trasplantes de Órganos (ESOT) comisionó a un grupo de expertos, miembros de la propia Sociedad, para formular recomendaciones sobre el uso de inmunosupresores genéricos en receptores de trasplante de órganos. Dicha iniciativa tuvo como propósito enfatizar los aspectos regulatorios y clínicos relacionados con la sustitución genérica de drogas inmunosupresoras.¹⁴

Tras dicho análisis, el grupo de expertos emitió una serie de recomendaciones que enumeramos a continuación:

1. El cambio entre una formulación innovadora y una formulación genérica y también entre formulaciones genéricas deberá solamente ser iniciada por médicos especialistas dedicados al cuidado de pacientes receptores de trasplante (clínicos o cirujanos).

Al respecto, hemos observado que en algunos países de la Región (México, Costa Rica y Brasil, por ejemplo), la dispensación de medicamentos inmunosupresores de ventana terapéutica estrecha, lo realiza el sistema de salud que proporciona estos medicamentos a los pacientes, sin previo aviso y sin tomar en consideración las recomendaciones internacionales, tampoco la opinión de los médicos especialistas que atienden a esta población de pacientes.

Frecuentemente durante el seguimiento de los pacientes hemos observado variaciones significativas en los niveles sanguíneos —principalmente de tacrolimus—, variaciones que pudieron haber estado presentes por semanas antes de la consulta y laboratorios de seguimiento, y que comprometen la eficacia y seguridad del injerto y del paciente.

Para alguno de los medicamentos genéricos de tacrolimus, en particular, es menester duplicar la dosis a fin de alcanzar niveles terapéuticos lo que representa tener que citar al paciente para verificar si la modificación de la dosis fue suficiente o requiere ajustes ulteriores, nuevas citas, gastos adicionales por mayor número de estudios de laboratorio y transportación del paciente a su centro de atención; ello sin considerar el riesgo de eventos de rechazo derivados de permanecer con niveles subterapéuticos —la mayoría de las veces—, o de toxicidad derivada de niveles supraterapéuticos.

- 2. Cada cambio entre medicamentos requiere ser seguido estrechamente para asegurar que la ventana terapéutica ha sido alcanzada.
- 3. Las sustituciones consecutivas y repetitivas a otros genéricos de la misma droga deberán ser evitadas. Para evitar sustituciones repetitivas entre distintas formulaciones genéricas es recomendable utilizar el nombre de marca que identifica a dicho genérico para fines de prescripción.

La recomendación tiene fundamento si consideramos que un paciente que ha estado utilizando un genérico de ventana terapéutica estrecha que aporta el 80% de área bajo la curva en relación al innovador y después es cambiado a otro genérico que aporta el 125% del área bajo la curva comparado con el innovador, significaría que el paciente está siendo súbitamente expuesto a un incremento del 50% de la droga, con serios riesgos de nefrotoxicidad, si se trata de inhibidores de la calcinurina.

Si la sustitución ocurre al revés, es decir del que aporta el área bajo la curva más elevada al de más baja en relación al innovador, el paciente estará siendo expuesto a una reducción significativa de la droga con los consecuentes riesgos de infra inmunosupresión y riesgo de rechazo agudo y crónico.

4. Los pacientes deberán ser informados acerca de las sustituciones genéricas, deberán ser educados sobre cómo identificar diferentes formulaciones genéricas de la misma droga, y deben alertar al médico de trasplantes cuando se realicen sustituciones no controladas del medicamento.

Cabe destacar que algunos de los sistemas de salud de nuestros países, en lo que atañe a las recomendaciones señaladas en los incisos 2, 3 y 4, el paciente no recibe advertencia alguna en relación a la sustitución entre medicamentos genéricos de la misma droga, que le son suministrados.

Tampoco se avisa a los médicos tratantes sobre la disponibilidad y permanencia del medicamento genérico que el paciente está utilizando.

De esta forma el paciente transita de uno a otro genérico sin previo aviso, en repetidas ocasiones durante la evolución postrasplante, sin que se esté verificando las variaciones que en los niveles en sangre del

- medicamento de ventana terapéutica estrecha, estén ocurriendo.
- 5. Nuevas formulaciones de medicamentos genéricos inmunosupresores que no cumplan estrictamente los criterios de bioequivalencia no deberán ser utilizados. De manera similar, el uso de medicamentos inmunosupresores genéricos aprobados y en uso, que no cumplan con los criterios de bioequivalencia recientemente actualizados por la EMA, deberán ser desaprobados.

La sucesión de medicamentos genéricos inmunosupresores de ventana terapéutica estrecha que son dispensados a los pacientes receptores de trasplante en algunos de nuestros países, no han sido evaluados acorde a estas recomendaciones.

La gran variabilidad observada de los niveles en sangre del inmunosupresor en cuestión, relacionados a cambios sucesivos y frecuentes entre medicamentos genéricos de la misma droga, hace suponer que los estudios de "bioequivalencia" que permitieron su utilización por las autoridades de salud, son cuestionables, o bien que la "bioequivalencia" documentada en sujetos adultos sanos voluntarios (si este hubiera sido el caso), quienes tienen función renal, hepática y cardíaca normales y que no reciben otros medicamentos, limitan extrapolar los resultados a pacientes receptores de trasplante en quienes concurren frecuentemente múltiples factores que pueden afectar mantener la "bioequivalencia" entre dos medicamentos genéricos.

6. Se requieren investigaciones posteriores para explorar de manera más completa los beneficios y limitaciones de sustituciones de medicamentos genéricos. En varios países de la Región, acorde a lo expresado en los puntos anteriores, lo consideramos urgente.

Las opiniones de expertos en este ámbito han sido igualmente aportadas por otras sociedades médicas.

Así, las recomendaciones de la *National Kidney* Foundation señalan:⁷

- 1. Incluir a ciclosporina y tacrolimus en la categoría de drogas de dosis crítica.
- 2. Utilizar estudios farmacocinéticos con diseño reproducible para bioequivalencias establecidas.
- 3. Los genéricos deben demostrar bioequivalencia en poblaciones "blanco".
- 4. Enfatizar la necesidad de notificar al médico y al paciente cuando ocurran sustituciones de una a otra formulación.
- 5. Implementar monitorización adecuada cuando los

inmunosupresores son sustituidos de una a otra formulación.

Por su parte, la Sociedad Americana de Trasplantes recomienda:⁶

- 1. Mantener un uso consistente de la formulación del inmunosupresor seleccionado.
- 2. Establecer empaques y aspecto de las tabletas únicos para cada genérico.
- 3. Asegurar que los pacientes son instruidos de tal suerte que informen al médico tratante cuando ha ocurrido un cambio en la formulación de la droga, con la finalidad de llevar a cabo un seguimiento apropiado.
- 4. Incorporar estudios de bioequivalencia en población de pacientes "blanco" para fines del proceso de aprobación de la droga inmunosupresora genérica.

La Sociedad Americana de Cirujanos de Trasplantes se manifiesta de forma similar y expresa que los estudios de bioequivalencia para inmunosupresores genéricos deben incluir, al menos, pacientes receptores de trasplante estables.

Es menester destacar que la SYALyC no ha permanecido ajena a esta circunstancia. En el año 2010, con motivo del Primer Foro de Bioética en Trasplantes concebido en el seno de la propia Sociedad, se publicó el Documento de Aguascalientes, documento en el cual quedaron asentadas las opiniones consensuadas por un grupo numeroso de participantes de América Latina y el Caribe dedicados a la práctica de trasplantes.

Como producto de la Sección correspondiente al "Acceso y Calidad de la Inmunosupresión" se expresaron las consideraciones que debieran ser tomadas en cuenta por las empresas que inician trámites para aprobación de formulaciones genéricas de drogas inmunosupresoras ante los respectivos ministerios de salud de los países de la Región y éstas quedaron reunidas en tres incisos, que citamos:

- "a. Presentar referencias sobre el origen de la droga y su uso en otros países.
- Someter a la formulación genérica a estudios clínicos de trasplante que garanticen seguridad y eficacia terapéutica con supervisión por terceros autorizados. Estos estudios deberán tener una potencia estadística adecuada.
- c. Garantizar provisión del fármaco por un período no menor a un año para evitar el riesgo de la interrupción e intercambiabilidad de los medicamentos. Es

frecuente que el comercializador del genérico tenga problemas de producción y/o distribución que limitan el abasto adecuado de los medicamentos".

En virtud de que los medicamentos inmunosupresores genéricos se encuentran actualmente en uso en varios de nuestros países, en un afán de asegurar los mejores estándares de seguridad para los pacientes a quienes éstos son suministrados y en ausencia de estudios clínicos en población blanco que comparen el innovador versus el genérico, la Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe propone las siguientes Recomendaciones para los médicos que tienen a su cargo la atención de los pacientes, farmacistas-farmacéuticos que dispensan medicamentos y también para las Autoridades de Salud de nuestros países que aprueban la inclusión de inmunosupresores genéricos para uso clínico:

Garantizar que los medicamentos inmunosupresores genéricos, particularmente inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) que son autorizados para uso clínico por las autoridades de salud, reúnan los siguientes requisitos:

- 1. Que los intervalos de confianza para establecer bioequivalencia con el innovador en medicamentos inmunosupresores de ventana terapéutica estrecha, específicamente tacrolimus y ciclosporina, se establezcan con base a rango entre 90% y 111%.
- 2. Que cada uno de los genéricos de estos 2 inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) que sean autorizados para uso clínico hayan demostrado bioequivalencia con el **innovador**.
- 3. Que se realicen controles de calidad por las autoridades competentes para este rubro, en cada uno de los países, a las empresas farmacéuticas que producen o distribuyen medicamentos inmunosupresores genéricos, con la frecuencia necesaria para garantizar apego a las Buenas Prácticas de Manufactura.
- 4. Que se mantenga consistentemente al paciente en la misma formulación del inmunosupresor, ya sea innovador ó genérico aprobado, evitando hacer sustituciones entre ellos. Las sustituciones propician mayores gastos al sistema de salud, al paciente y representa mayores riesgos.
- 5. Que las sustituciones entre innovador y gené-

rico sean indicadas por el médico tratante. Si estas ocurren por quienes dispensan medicamentos (farmacista- farmacéutico, sistema de salud), el paciente y el médico tratante deberán ser alertados para llevar a cabo las determinaciones en niveles en sangre correspondientes y garantizar que éstos se encuentran en rango adecuado.

- 6. Que se evite intercambiar prescripciones de uno a otro genérico aprobado de inmunosupresores de ventana terapéutica estrecha (tacrolimus y ciclosporina), aun cuando ambos hayan probado bioequivalencia con el innovador.
- Que las autoridades de salud identifiquen claramente en cada país las instancias que serán responsables de los reportes de farmacovigilancia efectuados por los médicos y actuar en consecuencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- STALYC (Estatuto de la Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe).
- 2. Núria Homedes, Antonio Ugalde. Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries. Bulletin of the World Health Organization 2005; 83:64-70.
- OPTN & SRTR Annual Data Report 2010: Kidney. Am J Transplant 2012;12:(Suppl 1)9-32.
- Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. Am J Transplant 2011;11:1765-66.
- 5. Helderman JH. Generic substitution for immunosuppressive

- drugs. Dialysis and Transplantation 2011;40:37-40.
- Alloway RR, Isaacs R, Lake K et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. Am J Transplant 2003;3:1211-5.
- 7. Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, et al. Drug substitution in transplantation: a National Kidney Foundation White Paper. Am J Kidney Dis 1999;33:389-97.
- 8. Johnston A, Belitsky P, Freiv et al. Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporineformulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:389-395.
- van Gelder T and Gabardi S. Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. Transplant Int 2013; doi:10.1111/tri.12074.
- 10. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf.
- 11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf.
- Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
- U.S. FDA. Summary Minutes of the Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology. http:// www.fda.gov/downloads/AdvirsoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforParmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM210930. pdf.
- van Gelder T. ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. Transplant Int 2011; 24:1135.
- Desafíos Eticos en la Práctica de Trasplantes en América Latina: Documento de Aguascalientes. Nefrología; doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Feb.10820.

Pediatric Nephrology Seminar University of Miami Leonard Miller School of Medicine

PEDIATRIC NEPHROLOGY SEMINAR 2014 AND RENAL PATHOLOGY COURSE

SCIENTIFIC PROGRAM

WEDNESDAY MARCH 5, 2014

06:00-08:00 P.M. Registration

PEDIATRIC RENAL PATHOLOGY COURSE

(Pre-Seminar)

DIRECTOR: Laura Barisoni M.D. CO-DIRECTORS: Surya Seshan M.D. and

David Thomas M.D.

THURSDAY MARCH 6, 2014

07:00-8:00 A.M. Registration. Continental Breakfast. 08:00-8:10 A.M.

Introduction. Opening Remarks. Gaston E. Zilleruelo M.D.

Laura Barisoni M.D.

Processing and Reporting of Renal 08:00-8:50 A.M.

Biopsies

David Thomas M.D.

08:50-9:30 A.M. Algorithmic Approach to Renal

Diseases

Laura Barisoni M.D.

SESSION 1: PROTEINURIC LESSIONS

09:30-10:10 A.M. Podocytopathies (MCD-FSGS)

Laura Barisoni M.D.

10:10-10:30 A.M. Break

10:30-11:10 A.M. Congenital and Infantile Nephrotic

Syndrome

Helen Liapis M.D.

IgM-C1Q Nephropathies 11:10-11:30 A.M.

David Thomas M.D.

11:30-12:00 P.M. Membranous GN

Laura Barisoni M.D.

12:00-01:00 P.M. Lunch

SESSION 2: HEMATURIAS/NEPHRITIC **SYNDROMES**

01:00-1:45 P.M.

IgA-HSP Surya Seshan M.D. 01:45-2:30 P.M. MPGN/DDD/C3 Nephropathy

Sanjeev Sethi M.D., Ph.D.

02:30-3:00 P.M. Post-Infectious GN

Sanjeev Sethi M.D., Ph.D.

03:00-3:20 P.M. Break

SESSION 3: SYSTEMIC DISEASES

03:20-4:10 P.M Lupus Nephritis

Surya Seshan M.D.

04:10-4:40 P.M. Vasculitis Sanjeev Sethi

M.D., Ph.D.

04:40-5:10 P.M. Thrombotic Microangiopathy

Surva Seshan M.D.

05:10-5:30 P.M. Discussion

FRIDAY MARCH 7, 2014

07:00-8:00 A.M. Registration. Continental Breakfast.

SESSION 4: GENETIC/METABOLIC DISORDERS

08:00-08:30 A.M. Collagen type III, IV, Fibronectin

David Thomas M.D.

08:30-09:15 A.M. Fabry and Inherited Metabolic

Disorders

Surya Seshan M.D.

09:15-09:45 A.M. Mitochondriopathies
Laura Barisoni M.D.
09:45-10:30 A.M. Acquired and Inherited
Tubulointerstitial Nephritis
Robert Colvin M.D.
10:30-10:50 A.M. Break

SESSION 5: TRANSPLANT PATHOLOGY

10:50-11:40 A.M. Allograft Rejection: Cellular, AMR
Robert Colvin M.D.

11:40-12:20 P.M. Transplant Infections
Robert Colvin M.D.

12:20-01:00 P.M. Recurrent and De-Novo Glomerular
Diseases
Surva Seshan M.D.

PEDIATRIC NEPHROLOGY SEMINAR AND RENAL PATHOLOGY COURSE COMBINED SESSION FRIDAY MARCH 7,

Lunch

2014 AFTERNOON

SEMINAR DIRECTOR:

01:00-02:00 P.M.

Gaston Zilleruelo M.D.

SEMINAR CO-DIRECTORS:

Carolyn Abitbol M.D., Michael Freundlich M.D.

SESSION 6: CYSTIC RENAL DISEASES AND CAKUT

02:00-02:30 P.M.	Clinical Presentation and Diagnosti
	Imaging Jayanthi
	Chandar M.D.
02:30-03:00 P.M.	Genetic Diagnosis
	Olaf Bodamer M.D., Ph.D.
03:00-03:30 P.M.	Cystic Diseases: Pathology
	Helen Liapis M.D.
03:30-04:00 P.M.	Break
04:00-04:30 P.M.	Congenital Anomalies:Clinical
	Presentations and Genetics
	Olaf Bodamer M.D.,PhD
04:30-05:00 P.M.	CAKUT: Pathology
	Maria M. Rodriguez M.D.
	9

SESSION 7: CASE PRESENTATIONS (15 min each)

05:00-06:00 P.M. Child with Nephrotic Syndrome
Child with Nephritic Syndrome
Child with Collagenopathies
Child with Kidney Cystic Disease
06:00-06:30 P.M. Medical Knowledge Competence

Assessment

WELCOME RECEPTION

06:30-07:30 P.M.

SATURDAY MARCH 8, 2014

07.30-08:00 A.M. Registration. Continental Breakfast.

SESSION 8: CHRONIC KIDNEY DISEASES AND HYPERTENSION

Moderator:	Joseph	Flynn	M.D.

08:00-08:20 A.M. Physiological Mechanisms of Nephron Loss in the Progression to **ESRD** William Schnaper M.D. Practical Application of Genetics in 08:20-08:40 A.M. Pediatric Nephrology Friedhelm Hildebrandt M.D. 08:40-09:00 A.M. Nephroprevention in the Child with **CKD** Guido Filler M.D., PhD Selecting the Optimal 09:00-09:20 A.M. Antihypertensive Agent Joseph T. Flynn M.D. Hypertension and Obesity 09:20-09:40 A.M. Melvin Bonilla- Felix M.D. 09:40-10:00 A.M. Glomerulonephritis Update 2014: Approach to Therapies Frederick Kaskel MD 10:00-10:30 A.M. Panel Discussion

SESSION 9: RENO-CARDIAC INTERACTIONS

Break and Visit Exhibits

Professor Award

The Jose Strauss Visiting

10:30-11:00 A.M.

11:00-11:10 A.M.

01:30-02:30 P.M.

Moderator: Michael Freundlich M.D.		
11:10-11:40 A.M.	Cardio-renal Syndromes in	
	Pediatrics: Definitions, Mechanisms	
	and Causes	
	Michael Freundlich M.D.	
11:40-12:00 P.M.	Cardiac Geometry Adaptation in	
	CKD	
	Mark Mitsnefes M.D.,MS	
12:00-12:20 P.M.	How Does FGF23 Target the	
	Kidneys?	
	Jyothsna Gattineni M.D.	
12:20-12:40 P.M.	How Does FGF23 Damage the	
	Heart?	
	Christian Faul M.D., PhD	
12:40-01:00 P.M.	How Does Vitamin D Protect the	
	Heart?	
	Michael Freundlich M.D.	
01:00-01:30 P.M.	Panel Discussion	

Meet the Professors Luncheon

SESSION 10: WORKSHOP ON GROWTH AND NUTRITION IN CKD

Moderator: John Mahan M.D.

03:00-03:20 P.M. Assessment of Growth and Body

Mass in Infants and Children with

CKD

Carolyn L. Abitbol M.D.

03:20-03:40 P.M. Nutritional Assessment and

Management of Children with CKD

John D. Mahan M.D.

03:40-04:00 P.M. Nephron Mass and the

Programming of the Metabolic Syndrome in Infants with CKD

Carolyn L. Abitbol M.D.

04:00-04:20 P.M. Poor Growth in Children with

Hypophosphatemic Disorders

Uri S. Alon MD

04:20-04:40 P.M. Role of rHu-GH in CKD and Post

Renal Transplantation John D. Mahan M.D.

04:40-05:00 P.M. Fluid and Electrolyte Requirements

in Children with CKD

Carolyn L. Abitbol M.D. 05:00-06:00 P.M. Case Studies and Discussion

06:00-06:20 P.M. Medical Knowledge Competency

Assessment

SUNDAY MARCH 9, 2014

07:00-08:00 A.M. Registration. Continental Breakfast.

SESSION 11: RESEARCH AND TRAINING INITIATIVES

Moderator: William Schnaper M.D.

08:00-08:20 A.M. Advances in Research: Impact of

Translational Science

William E. Smoyer M.D.

08:20-08:40 A.M. Grant Writing: Tips for a Successful

Application

H. William Schnaper M.D.

08:40-09:00 A.M. Keys to Career Development:

Coaching and Mentoring Skills

John D. Mahan M.D.

SESSION 12: TRANSPLANT UPDATES 2014

Moderators: Vera Koch M.D./Nelson Orta M.D.

09:00-09:20 A.M. When to Re-Transplant? Approach

to Desensitization

Guido Filler M.D., Ph.D.

09:20-09:40 A.M. Role of Eculizumab in Recurrent

HUS

Howard Trachtman M.D.

09:40-10:00 A.M. Post-Transplant Viral Infections

Jayanthi Chandar M.D.

10:00-10:20 A.M. Role of SuPAR in CKD

Howard Trachtman M.D.

10:20-10:40 A.M. Steroid Free Protocols

Richard N. Fine M.D.

10:40-11:00 A.M. Panel Discussion

11:00-11:20 A.M. Break. Visit Exhibits

SESSION 13: DIALYSIS AND CRRT (#)

Moderator: Carolyn Abitbol M.D.

11:20-11:40 A.M. Renal Replacement Therapy: Which

Modality?

Carolyn L. Abitbol M.D.

11:40-12:00 P.M. Which is the Ideal PD Prescription?

Francisco J. Cano M.D.

12:00-12:20 P.M. When You Run Out of Vascular

Access...

Marwan Tabbara M.D.

12:20-12:40 P.M. Cardiovascular disease in dialysis

patients: challenges and opportunities

Joseph T. Flynn M.D., MS

12:40-01:00 P.M. CRRT: Indications, Modalities

Patrick Brophy M.D.

01:00-01:30 P.M. Panel Discussion

ADJOURN