

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

Órgano oficial
de la
Asociación
Latinoamericana
de
Nefrología Pediátrica



Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Hechos positivos 1

Ramón Exeni

Síndrome Urémico Hemolítico Típico

Etiología. Fisiopatología. Papel de la respuesta inmune..... 2

*María Victoria Ramos, Romina Fernández-Brando, Marina Palermo,
Adriana Santiago y Ramón Exeni*

Alanepe: reseña histórica 1981-2015 14

Cronista: Dr. Nelson Orta Sibú (ex secretario general 2005-2011)

Registro latinoamericano de trasplante renal pediátrico (relatrep) 2004-2014 22

Nelson Orta, Clotilde García, Angela Delucchi, Mara Medeiros y col.

Archivos Latinoamericanos de Pediatría. Instrucciones a los autores 35

XI Congreso de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica 37

Ficha de Inscripción para asociarse a Alanepe 38

Baxter, cuidado renal integral

Productos



Cicladora **Home Choice**[®]

Sistema para Diálisis Peritoneal Automatizada. Ofrece tecnología de avanzada pensada para el tratamiento del paciente en su hogar, permitiendo al profesional prescribir y adecuar la terapia con mayor flexibilidad.

Bolsa **Ultra Bag**

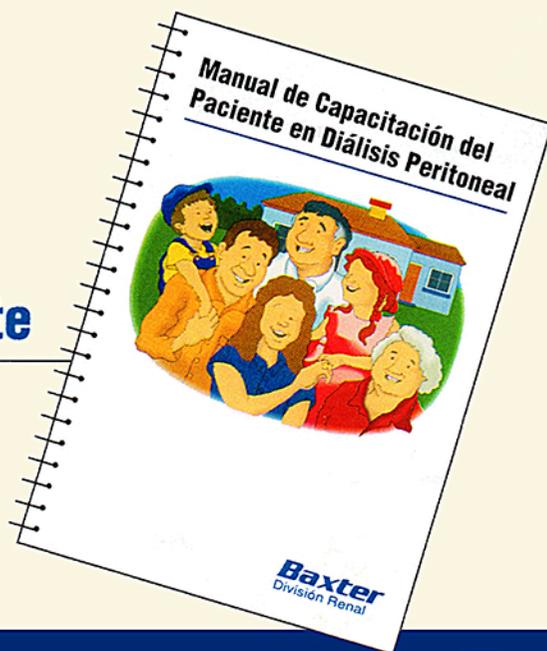
Sistema doble bolsa con una sola conexión al paciente, que reduce al mínimo la posibilidad de contaminación. Por la disponibilidad de volúmenes y concentración de dextrosa permite adecuar la prescripción a las necesidades clínicas del paciente.



SERVICIOS

Capacitación Permanente

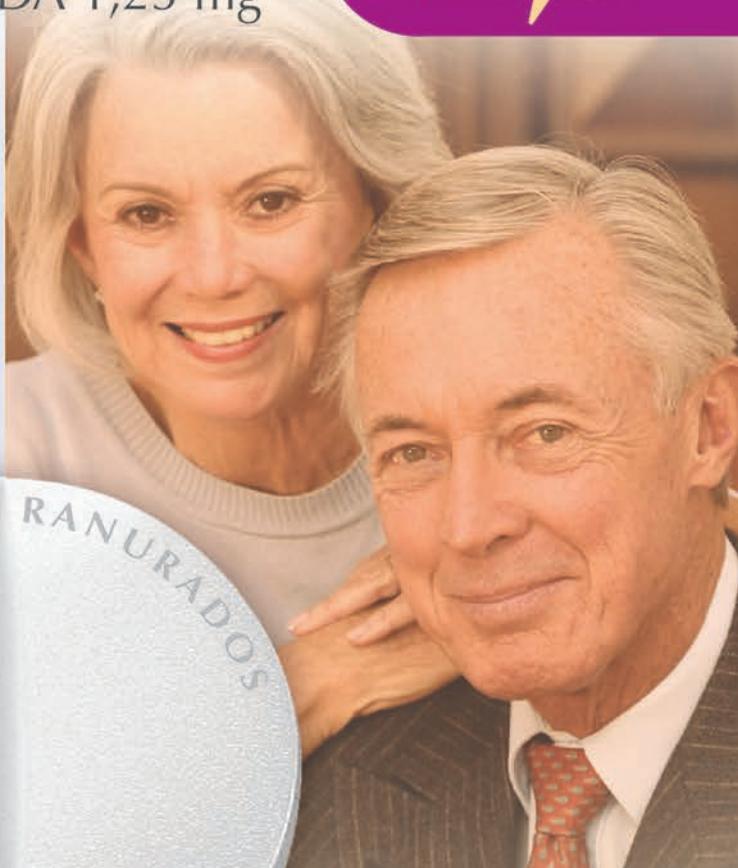
La información ayuda al niño y a su familia a lograr una mejor calidad de vida.



DIUREX A

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
AMILORIDA 1,25 mg

12,5



La dosis más baja
de tiazida

HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg



Bajas dosis de
ahorrador de potasio

AMILORIDA 1,25 mg



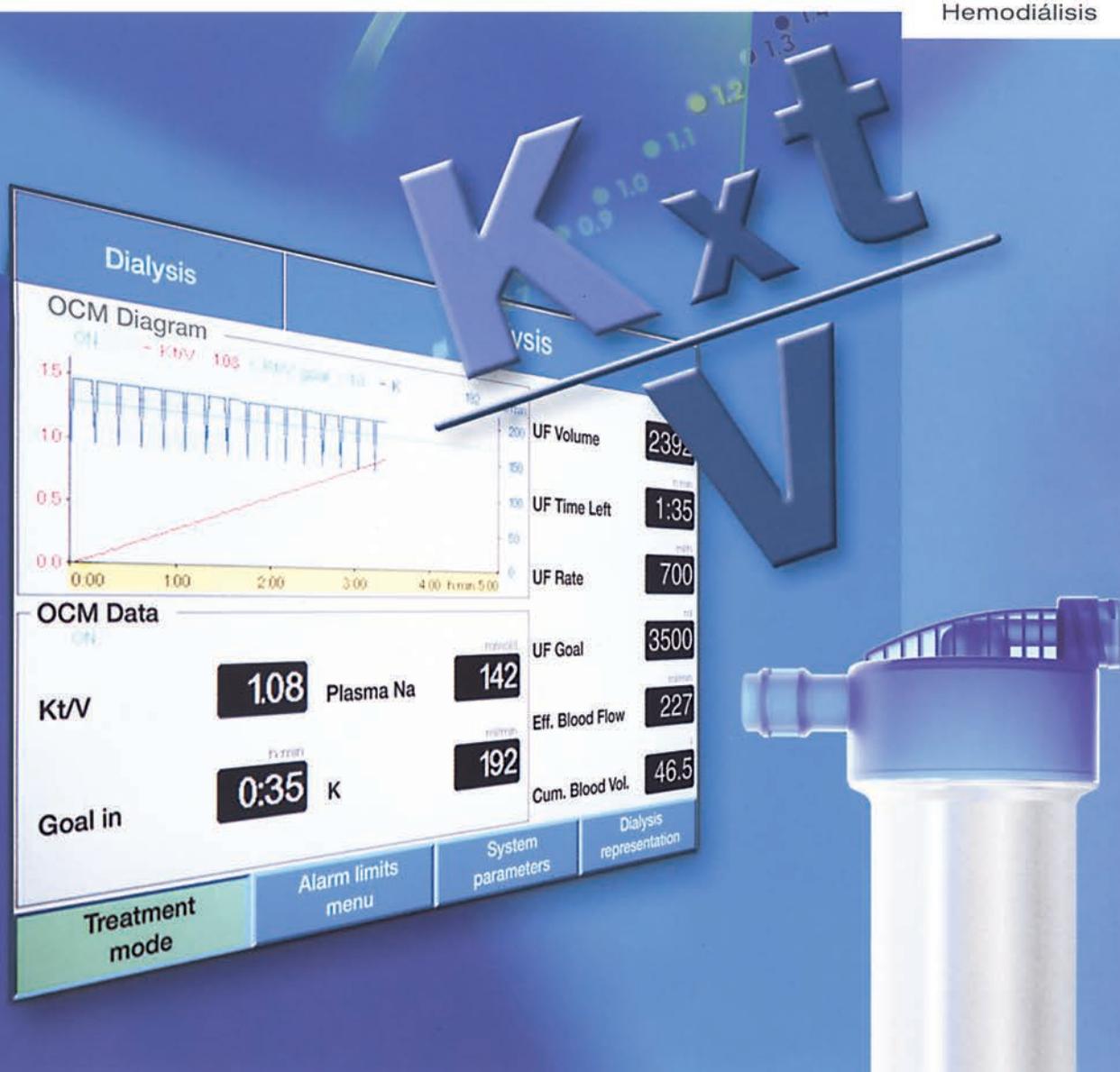
Presentación: envases por 30 comprimidos ranurados

Otras Presentaciones:

- Diurex A 50 • Diurex A 25 •

Ahora la eficiencia se puede medir.

Hemodiálisis



Su tranquilidad está doblemente garantizada. Porque Fresenius, además de la calidad de sus productos, le brinda la posibilidad de medir con precisión y en línea la eficiencia de la diálisis.



Fresenius Medical Care



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

Consejo Directivo

Secretaria General

Vera Koch (Brasil)

Secretario Tesorero

Marcelo Tavares (Brasil)

Ex-Secretario

General Nelson Orta Sibú (Venezuela)

Secretario General Electo

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Zonal:

México, Centroamérica y Caribe

Gilbert Madrigal (Costa Rica)

Florencio McCarthy (Panamá)

Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Lyssis Castillo (Venezuela)

Juan Jose Vanegas (Colombia)

ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Nilzete Bresolin (Brasil)

Representantes ante IPNA

Mara Medeiros (Mexico, 2014-2019)

Natalia Mejia (Colombia, 2014-2019)

Paulo C.K. Nogueira (Brasil, 2014-2019)

Jorge Ferraris (hasta 2016)

Fancisco Cano (Chile, 2016-2022)

Editor Jefe de la Revista Archivos

Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni

Presidente del Congreso ALANPE 2017

Francisco Cano

Edición digital.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin permiso previo escrito de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

IDEOGRAFICA telefax: 54-11-4327-1172
SERVICIOS EDITORIALES 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),
Marcelo Tavares (Brasil) y Mara Medeiros Domingo (México)

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)

Florín, 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)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mena Castro, Emilio (República Dominicana)

Mendilaharsu, Fernando (Argentina)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Mota Hernández, Felipe (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Ojeda Duran, Simón (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Remedi, Roberto (Argentina)

Repetto, Horacio (Argentina)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Rodríguez Soriano, Juan (España)

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)



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE
**NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial	
Hechos positivos	1
<i>Ramón Exeni</i>	
Síndrome Urémico Hemolítico Típico	
Etiología. Fisiopatología. Papel de la respuesta inmune.....	2
<i>María Victoria Ramos, Romina Fernández-Brando, Marina Palermo, Adriana Santiago y Ramón Exeni</i>	
Alanepe: reseña histórica 1981-2015	14
<i>Cronista: Dr. Nelson Orta Sibú (ex secretario general 2005-2011)</i>	
Registro latinoamericano de trasplante renal pediátrico (RELATREP) 2004-2014.	22
<i>Nelson Orta, Clotilde García, Angela Delucchi, Mara Medeiros y col.</i>	
Archivos Latinoamericanos de Pediatría. Instrucciones a los autores	35
XI Congreso de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica	37
Ficha de Inscripción para asociarse a Alanepe	38

Editorial

HECHOS POSITIVOS

En este Editorial quería llamar la atención sobre dos hechos muy positivos para los socios de nuestra Asociación.

El primero es la posibilidad de asociarse a IPNA, junto con la membresía de ALANEPE a un costo más que accesible.

El segundo, y más relevante por lo difícil de lograrlo, es la reducción en la cuota de inscripción para el próximo Congreso de IPNA a desarrollarse en Brasil.

He formado parte del Consejo Directivo de IPNA durante doce años y se lo difícil, y a veces imposible de lograr este tipo de beneficios para los miembros de una región determinada.

Esto es mérito de la Secretaria General y debemos reconocer su capacidad de gestión ante IPNA, seguramente la mejor en la trayectoria de Alanepe en su relación con IPNA.

Todo esto acompañado por los miembros de ALANEPE ante IPNA y la invaluable participación de Julia Souza.

*Estamos cerca de nuestros dos eventos máximos, el **Mundial de IPNA** y más tarde, el **Latinoamericano** a desarrollarse en Santiago de Chile.*

Espero disfrutemos de ambos Congresos ya que son de invaluable valor para estrechar vínculos y compartir logros científicos

Dr Ramón Exeni

Editor

*Archivos Latinoamericanos
de Nefrología Pediátrica*

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO TÍPICO

Etiología. Fisiopatología.

Papel de la respuesta inmune

María Victoria Ramos^a, Romina Fernández-Brando^a, Marina Palermo^a,
Adriana Santiago^b y Ramón Exeni^b

INTRODUCCIÓN

El síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es una enfermedad caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, insuficiencia renal aguda, con manifestaciones multisistémicas que incluyen con mayor frecuencia alteraciones digestivas, neurológicas e hipertensión arterial.

Se reconocen 2 tipos diferentes, el SUH típico, provocado por la infección por diversos gérmenes y el atípico que reconoce alteraciones en el metabolismo de la vitamina B12, en el ADAMTS 13 y principalmente por alteraciones de la vía alterna del complemento.

Tabla I

Síndrome Urémico Hemolítico Típico

- Ecoli productoras de Verotoxina
- *Shigella Dysenteriae*
- Neumococo
- VIH

- a. Laboratorio de Patogénesis e Inmunología de Procesos Infecciosos, Instituto de Medicina Experimental Medicine (IMEX-CONICET), Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.
- b. Departamento de Nefrología, Hospital Municipal del Niño, San Justo, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Síndrome Urémico Hemolítico Atípico

Alteraciones en el metabolismo de la vitamina B12, asociado a acidemia metilmalonica

Deficit de ADAMTS 13

Alteraciones en la vía alterna del complemento

- a. Deficit de factor H.
- b. Anticuerpos antifactor H.
- c. Deficit de factor I.
- d. Déficit de Cofactor Proteico de Membrana (MCP).
- e. Déficit de Factor B.
- f. Déficit de Tromboglobulina.

Nos referiremos a las alteraciones en la fisiopatología en el SUH típico.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos se desencadenan a partir de la acción directa de la toxina Shiga (Stx) sobre el endotelio vascular y también como consecuencia de la activación de determinadas células del sistema inmune. A continuación describiremos la participación de la toxina Shiga como agente etiológico, y contribución de la respuesta inmune innata o inespecífica y la respuesta específica.

TOXINA SHIGA

Estructura de la Stx

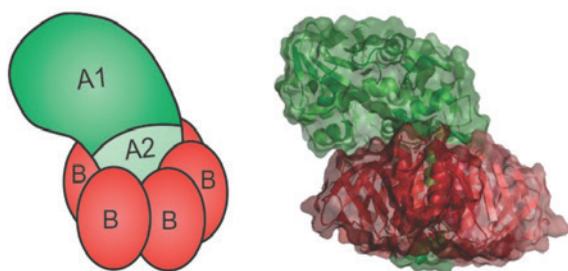
Se han identificado dos tipos de toxinas shiga, Stx1 y Stx2, codificadas en bacteriófagos integrados en el genoma bacteriano, que una vez internalizadas en la célula blanco causan, en general, inhibición de la síntesis proteica y/o muerte celular por apoptosis.

La familia de Stx1 consiste en las variantes Stx1c y Stx1d, mientras que la de Stx2: Stx2c, Stx2c2, Stx2d, Stx2e. Se ha encontrado que las cepas productoras de Stx1 solamente o Stx1 en combinación con Stx2, son menos agresivas que aquellas que producen sólo Stx2. Si bien estas variantes (Stx1 y Stx2) son antigénicamente diferentes, comparten algunas características biológicas importantes: ambas son holotoxinas compuestas de una subunidad A activa de 32 kDa y cinco subunidades B asociadas no covalentemente de 7.7 kDa cada una, que intervienen en la unión al receptor específico; ambas toxinas poseen actividad de *N*-glicosidasa, y actúan depurinando un residuo específico de adenina del rRNA 28S de los ribosomas de las células eucariotas, inhibiendo la síntesis de proteínas. Si bien se han descrito distintos receptores capaces de unir la Stx, conformados por glicolípidos que poseen el disacárido terminal Galactosa a1-4 Galactosa b1-4, el globotriosilceramida o Gb₃, es el que se encuentra en las células endoteliales y el que posee mayor afinidad por la toxina.

Figura I. Estructura de la toxina Shiga.

Esquema representativo de Stx, formado por la subunidad A (StxA), la cual se cliva en los fragmentos A1 (27.5KDa) y A2 (4.5KDa) y las cinco subunidades B (7.7KDa cada una) que constituyen el homopentámero de unión al receptor (StxB).

II. Diagrama de cintas de Stx. Se puede observar como el fragmento A2 se inserta en el poro central del pentámero de StxB. En verde se observa StxA y en rojo el pentámero StxB.



En cuanto a la actividad *in vivo* de las distintas variantes de Stx, se ha demostrado en estudios en ratones que la dosis letal 50 (DL₅₀) de la Stx2 es 400 veces menor que para la Stx1 y es más estable que la Stx1, aunque la Stx1 posee 10 veces más afinidad por el Gb₃ que la Stx2. Sin embargo, la capacidad de inhibir la síntesis de proteínas de ambas toxinas es equivalente.

Transporte retrógrado de la Stx

Luego de unirse a su receptor, la Stx es internalizada vía vesículas cubiertas con clatrina, y sufre un transporte denominado retrógrado, que la conduce desde los endosomas al Golgi, de allí al retículo endoplasmático (RE), y finalmente al citoplasma. Para mediar su actividad de glicosidasa, la subunidad A debe separarse de las subunidades B y sufrir un corte proteolítico que da lugar a dos péptidos unidos por un puente disulfuro (A1 de 27.5 kDa y A2 de 4.5 kDa). La reducción posterior del puente disulfuro que conecta ambas cadenas de la subunidad A, libera la cadena A1 catalíticamente activa, la cual se transloca al citoplasma para interactuar con el ribosoma e inhibir la síntesis de proteínas.

Poco se conoce de los mecanismos que median el transporte retrógrado de la Stx. El transporte desde los endosomas hacia el Golgi ocurre vía el compartimiento de reciclaje endocítico, que transporta a la Stx al Golgi en estructuras cubiertas con clatrina que contienen AP1.¹ En el pasaje de la Stx al citoplasma de la célula no intervienen los transportadores TAP implicados en el procesamiento antigénico, y se especula con la participación del translocón Sec61p, el cual normalmente transloca las proteínas mal plegadas desde el Golgi al citoplasma para su degradación en los proteasomas. La disociación de las subunidades B y el corte realizado por la furina en la subunidad A podrían provocar cambios en el plegamiento que resultarían en la exportación al citoplasma vía el translocón Sec61p.

Receptores de la Stx

La subunidad B de la Stx se une específicamente a receptores de la familia de los glicoesfingolípidos, componentes importantes de todas las membranas de las células eucariotas. La estructura general de los glicoesfingolípidos consiste en una cabeza polar con una o más azúcares y una porción no polar de ceramida, compuesta por una cadena de ácido gra-

so unida a una base de esfingosina por un puente amino. La Stx1 y Stx2 se unen a glicoesfingolípidos que constituyen el sistema antigénico del grupo sanguíneo P y poseen el disacárido terminal Gal a1-4 Galb1-4, principalmente al globotriosilceramida (Gb₃, CD77 o P^k), y en menor grado al galabiosilceramida y galactosilneolactotetraglicosilceramida (P1).² Si bien la citotoxicidad de Stx está ligada a la expresión de su receptor específico en la superficie celular, la sensibilidad de una célula a la toxina no solo se correlaciona con la cantidad de Gb₃ expresado en su superficie sino también con la estructura del receptor. Modificaciones de la longitud de la cadena de ácidos grasos del Gb₃ o disociación del Gb₃ de los arreglos lipídicos de la membrana pueden conducir a una terminación prematura del transporte retrogrado al complejo de Golgi o a un compartimento lisosomal, resultando en una tolerancia a la inhibición de síntesis proteica.

El Gb₃ está presente, bajo condiciones normales, en túbulos proximales del tejido renal, linfocitos, eritrocitos y células endoteliales humanas.^{3,4} Sin embargo, el LPS o ciertas citoquinas inflamatorias como Factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina (IL)-1, sensibilizan células endoteliales humanas (HUVEC) a la acción de la Stx, induciendo la síntesis de Gb₃.

Daño epitelial y endotelial:

Curso de la infección

Interacción con el epitelio intestinal

Luego de la ingestión de la fuente de STEC, la bacteria se aloja en el intestino, principalmente en el colon en humanos, donde se adhiere al epitelio y se multiplica. El período de incubación entre la infección y el desarrollo de la diarrea puede ser desde 1 a 8 días, continuando la eliminación intestinal de la bacteria durante 3 o más semanas. La baja dosis infectiva ha sido asociada a la capacidad de estas cepas bacterianas de resistir las condiciones ácidas del estómago.

El primer paso en la infección es la interacción y adherencia de las STEC al epitelio intestinal, provocando lesiones características denominadas “*attaching and effacing*” o lesiones A/E. El aspecto peculiar de este tipo de lesiones es la formación de un pedestal en las células a las cuales la bacteria se adhiere íntimamente y se reproduce. Durante el proceso de A/E las células epiteliales pierden sus

microvellosidades y desarrollan protrusiones ricas en actina. Los genes necesarios para el desarrollo de estas lesiones se encuentran codificados en un islote de patogenicidad, que también codifica para la intimina (producto del gen *eae*), una proteína de membrana involucrada en la adhesión íntima, y para su propio receptor (Tir), el cual es translocado a la membrana de la célula blanco por un sistema de secreción de tipo III.

Interacción de la Stx con células endoteliales

El efecto de la Stx sobre las células endoteliales *in vitro* ha sido extensamente estudiado. En las células endoteliales de cordón umbilical humanas (HUVEC) la toxicidad de la Stx, medida como viabilidad o como inhibición de la síntesis de proteínas, sólo se hace evidente luego de la preestimulación con factores pro-inflamatorios como TNF- α , IL-1, LPS. En todos los casos, la sensibilización hacia la Stx es consecuencia de un aumento de la expresión del Gb₃, aunque los mecanismos por los cuales este fenómeno se produce parece ser diferente para los distintos factores, en ciertos casos, activan factores de transcripción que finalmente inducen la expresión del receptor de Stx, y en otros casos, como el TNF- α , induce el aumento de la actividad de una galactosil-transferasa involucrada en la síntesis del Gb₃.

Interacción de la Stx con los tipos celulares del riñón

• Células endoteliales glomerulares

Si bien se suponía que los efectos de la Stx sobre células endoteliales provenientes de la microvasculatura renal podrían ser diferentes con respecto a células endoteliales de otro origen, se ha demostrado que las células endoteliales de glómerulo renal humano responden de la misma forma que las HUVEC. El daño endotelial también estimula la expresión de adhesinas vasculares, como ICAM y VCAM, las cuales tienen un rol importante en la adhesión del leucocitos al endotelio.

• Células mesangiales

Las células mesangiales constituyen un componente importante en la regulación de la homeostasis del glómerulo renal y son capaces de producir factores de crecimiento, citoquinas, prostaglandinas y radicales del oxígeno. El efecto de la Stx en cultivos

puros de células mesangiales humanas demostró diversos efectos específicos en este tipo celular. Si bien la Stx no afecta la viabilidad ni induce la liberación de citoquinas o quimioquinas de estas células, tanto la síntesis de proteínas como la proliferación se encuentran inhibidas en presencia de Stx.

Asimismo, el efecto de inhibición de la mitosis estaría mediado por la subunidad B de la Stx siendo independiente de la inhibición de la síntesis de proteínas. Cuando se caracterizó el receptor glicolípido por cromatografía de capa delgada, se encontraron tres bandas, dos de las cuales están presentes en las células endoteliales glomerulares y constituyen distintas formas del Gb₃ (distintas en contenido lipídico) y una tercer banda que coincide con la encontrada en los monocitos humanos.

• Células epiteliales glomerulares

Las células epiteliales glomerulares humanas también responden a los efectos tóxicos de la Stx. Estudios de Hughes y col.,⁵ demostraron la presencia del receptor Gb₃ en este tipo celular. La incubación con la Stx por sí misma, produce una marcada inhibición de la síntesis de proteínas en cultivos puros de células epiteliales glomerulares humanas, si bien el efecto en la viabilidad es menor. Por otra parte, y de la misma forma que lo observado en células endoteliales, la toxicidad de la Stx se ve incrementada al preincubar las células epiteliales glomerulares con factores como TNF- α , IL-1 o LPS, efecto mediado por el aumento del contenido de Gb₃. Los efectos específicos de la Stx sobre la producción de citoquinas en estas células no son tan claros, ya que la Stx induce la producción de TNF- α , IL-1 e IL-6, aunque esta producción es imitada (incluso en mayor grado) por el inhibidor de la síntesis de proteínas, cicloheximida.

• Células epiteliales del túbulo renal

El daño inducido por la Stx en los pacientes con SUH, se produce principalmente en el riñón, y si bien se supone que la injuria al endotelio glomerular es el principal fenómeno involucrado en la fisiopatología de la enfermedad, biopsias renales revelan un extensivo daño, asociado a apoptosis, en los túbulos proximales. Estudios *in vivo* en ratones revelan la presencia de células apoptóticas en el epitelio tubular en respuesta a la infección con STEC.⁶ Asimismo, pacientes con SUH presentan, tempranamente

en el curso de la enfermedad, marcadores de daño tubular en la orina y la unión de la Stx en secciones renales de individuos normales se produce principalmente en los túbulos lo que sugiere a las células epiteliales tubulares como un blanco importante de la acción de la Stx.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, ROL DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Si bien la forma epidémica del SUH ha sido asociada con la presencia de Stx, existen numerosas observaciones *in vivo* e *in vitro* que demuestran que la respuesta inflamatoria es un factor central para el desarrollo de la patogénesis.

Luego de la invasión de la bacteria en el organismo, ésta coloniza el intestino, secreta la Stx que al alcanzar la circulación sistémica se une al receptor Gb₃ se internaliza, inhibe la síntesis proteica, desencadenando el daño endotelial. Es obvio el papel protagónico de la Stx, pero también existen evidencias de que los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos participan en la reacción inflamatoria. Se ha utilizado, el modelo murino de SUH por inyección endovenosa de Stx demostrándose que la respuesta inflamatoria potencia la actividad de la Stx mientras que los mecanismos antiinflamatorios representados por los glucocorticoides y la enzima oxido nitrosintasa constitutiva o endotelial protegen contra la acción de la Stx. La toxina, los LPS y el daño endotelial producido por el efecto de ambos activan el sistema inmune innato desencadenando una intensa respuesta inflamatoria. Entre los mediadores solubles de la inflamación, se ha comprobado elevación de la IL-6, IL-8 e IL-10, y el TNF α , el factor de crecimiento fibroblástico y el sistema Fas/Fas ligando, así como diversos factores de la coagulación.

Los LPS son componentes naturales de la pared de las bacterias gram negativas que acompañan a la Stx en las infecciones por STEC y son potentes mediadores inflamatorios. Distintos tipos celulares responden a los LPS con la producción de citoquinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6 como en el caso de monocitos o células endoteliales, o con la activación de mecanismos citotóxicos y secreción de proteasas e intermediarios reactivos del oxígeno (IROs) en el caso de los polimorfonucleares (PMNs).⁷ La

interacción recíproca de los efectos de los LPS y la Stx varía según el esquema utilizado. En ratones, una dosis no letal de LPS es capaz de aumentar la muerte mediada por la Stx al ser inyectada una hora antes de la toxina, mientras que un efecto protector se observa cuando los LPS son administrados más tempranamente (18 hs antes de la inoculación de la Stx). Los efectos potenciadores de la toxicidad de la Stx pueden ser interpretados como la coincidencia entre la máxima actividad inflamatoria del LPS y la injuria mediada por la Stx. En cambio, los efectos protectores podrían ser consecuencia de los efectos antagónicos entre una respuesta antiinflamatoria tardía inducida por los LPS y la toxicidad de la Stx.⁸ En línea con esto, se ha descrito que las células endoteliales aumentan notablemente su susceptibilidad a la Stx luego de la incubación con LPS, TNF α , IL1 β .⁹⁻¹¹ Además en el modelo murino, la mortalidad y el daño renal inducidos por la Stx son exacerbados por el pre-tratamiento con LPS.

En resumen la toxina, los LPS y el daño endotelial inducido por ambos, activan al sistema inmune innato desencadenando una fuerte respuesta inflamatoria.

Dentro del marco de la clínica medica, también existen evidencias que señalan que la enfermedad causa una fuerte activación de la respuesta inflamatoria.

Mediadores solubles de inflamación

- Niveles elevados en suero y orina de: IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β , sistema Fas-Fas Ligando, factores de coagulación.

Componentes celulares de la respuesta innata o inflamatoria

1. Los **PMNs**, primera población en responder a una señal de daño, son células terminales con una vida media de 6-8 hs, y poseen una gran capacidad microbicida y citotóxica, fundamentalmente a través del contenido de sus gránulos intracitoplasmáticos (reservorios de enzimas y proteínas de membrana). Las vesículas secretorias son las primeras en ser degranuladas ante un estímulo liberando fundamentalmente receptores y moléculas de adhesión, lo cual les permite responder rápidamente a las alteraciones que presenta un endotelio activado y dañado. Otros de los gránulos del PMN, contienen

enzimas degradadores de la matriz extracelular (colagenasa, gelatinasa); y gránulos conteniendo enzimas bacteriostáticas y bactericidas (mieloperoxidasa, elastasa, catepsina). La liberación de los gránulos es secuencial, lo cual es de gran utilidad en la clínica medica ya que permite evaluar según las moléculas en la superficie del PMN, el estado de activación del mismo. En los pacientes con SUH, el número de PMN se encuentra incrementado.

Diferentes autores han postulado la participación de los PMN en la patogénesis del SUH a partir de evidencias clínicas y experimentales. Más aun, el incremento de estos leucocitos, ha sido señalado como indicador de mal pronóstico de la enfermedad.¹² En distintas autopsias de niños con SUH se han encontrado infiltrados de PMN en tejido renal, y los PMN de los pacientes en el momento agudo muestran mayor adhesividad a los endotelios cita. Paralelamente en el suero de los mismos se encuentran niveles aumentados de elastasa (proveniente de la degranulación de PMN) e IL8, principal quimioquina activadora de los PMN.^{13,14}

Fernández y col. demostraron que en el modelo murino de SUH, la Stx induce neutrofilia, y que los PMN de sangre periférica presentan marcadores de activación, y poseen mayor capacidad citotóxica y adhesión a la vasculatura endotelial.¹⁵ Los PMN circulantes de los pacientes durante el período agudo, muestran pérdida de CD16 (receptor de Fc para inmunoglobulinas tipo III) y CD11b, menor capacidad de degranularse y liberar marcadores en respuesta a citoquinas (TNF α , GM-CSF, IL-8) y también menor generación de IROS. Esto demuestra que esta subpoblación de leucocitos está parcialmente desactivada, acompañado de menor funcionalidad cuando los pacientes son hospitalizados. Llamativamente, el nivel de degranulación se correlacionó con la severidad del cuadro clínico. Es decir que los niños con mayor compromiso de la función renal, con mas días de anuria, presentaron mayor grado de desactivación y de granulación, alcanzando incluso a los gránulos primarios, los más difíciles y tardíos en movilizarse. Los estudios sugieren que esta activación se produciría entre el período que transcurre entre la diarrea sanguinolenta y los primeros signos

de SUH. Gianantonio afirmaba, los trastornos se producen la casa, antes del ingreso al hospital.

2. Las **plaquetas** participan activamente del proceso de coagulación en respuesta al daño endotelial. Los pacientes con D+SUH presentan trombocitopenia y defectos en la función plaquetaria, así como también niveles reducidos de moléculas presentes en sus gránulos, como ADP, serotonina y β -tromboglobulina. Lo que aun no ha sido claramente establecido es si este fenómeno, denominado de plaquetas exhaustas, es consecuencia directa de la Stx y central en la patogénesis del SUH o simplemente un efecto secundario al daño endotelial. Si bien diversos estudios no han encontrado una alteración de la agregación plaquetaria o de la secreción de gránulos α en respuesta directa a la Stx, Karpman *et al* demostraron que tanto la Stx como el pentámero de subunidades B, son capaces de inducir activación plaquetaria, evidenciada como formación de agregados y cambios ultra-morfológicos, así como también por ensayos funcionales de unión a fibrinógeno y retención plaquetaria.¹⁶ Debido al consumo de plaquetas se produce trombocitopenia, con aparición de hemorragias espontaneas. La interacción endotelial-plaquetaria y el reclutamiento de PMN, agrava aun más el daño endotelial, por lo cual, los pacientes tienen la función plaquetaria deficiente, no solo en menor número, sino también con niveles reducidos de moléculas presentes en sus gránulos.
3. Fisiológicamente, el **óxido nítrico (ON)** es el encargado del mantenimiento de las propiedades antitrombogénicas del endotelio mediante la inhibición de la agregación plaquetaria e inhibición de la adhesión de PMNs y plaquetas. Sin embargo, la hiperproducción de ON en respuesta a un proceso inflamatorio puede causar daño de las propias células. La concentración en plasma del sustrato de la enzima que produce el ON en los pacientes con D+SUH se encuentra disminuida, mientras que el derivado del ON, el nitrato (NO_3^-), está aumentado. Estos valores retornan a la normalidad luego de la recuperación clínica de los pacientes, sugiriendo la activación de la síntesis del ON en el período agudo

del D+SUH. Además se ha reportado, que en el modelo murino de SUH, inhibiendo óxido nítrico sintetasa mediante la administración de L-NAME (NG-nitro-L-arginina metil ester), se incrementa el daño renal y la letalidad, a través de un mecanismo que involucra la activación de las plaquetas.¹⁷

4. Los **monocitos** son leucocitos que representan del 4 a 8% en la sangre. Poseen un núcleo arriñonado (forma de riñón), y abundante citoplasma, pudiendo estar acompañado de vacuolas blanquecinas. Los monocitos se generan en la médula ósea y después circulan por la sangre, para luego emigrar a diferentes tejidos como hígado, bazo, pulmones, ganglios linfáticos, hueso, cavidades serosas, etc. Después de alrededor de 24 hs de permanecer en el torrente sanguíneo, los monocitos lo abandonan y atraviesan el endotelio de los capilares o las vénulas poscapilares hacia el tejido conectivo, donde se diferencian rápidamente a macrófagos. Su principal función es la de fagocitosis de microorganismos o restos celulares, aunque también participan como conexión con la repuesta inmune adaptativa, ya que son células presentadoras de antígenos capaces de inducir la activación de linfocitos T específicos.

Los monocitos humanos incubados con Stx en condiciones *in vitro*, a diferencia de lo que ocurre en el endotelio, no presentan disminución de su viabilidad ni de la síntesis proteica. Por el contrario, se activan y secretan TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 e incluso la coincubación con LPS, incrementa aún más los niveles de dichos factores inflamatorios. Por otra parte, es importante mencionar que el receptor para la Stx en los monocitos humanos, posee un glicolípido diferente del Gb3 presente en el endotelio. Aunque la cantidad presente de Gb3 es baja en condiciones basales, la incubación de los monocitos con LPS induce un aumento en la expresión de este receptor. También existen evidencias *in vivo*, en modelos murinos, de la relevancia de los monocitos en el desarrollo de la enfermedad. La depleción de macrófagos hepáticos u esplénicos en el modelo murino de SUH protege a los animales de la muerte mediada por la inyección de Stx2.¹⁸ Estos resultados sugieren que las citoquinas producidas por macrófa-

gos en respuesta a la Stx, estarían involucradas en los efectos letales de la toxina. En pacientes con SUH durante el período agudo, se ha observado que los monocitos periféricos presentan alteraciones en el fenotipo y en su funcionalidad.

Esta población leucocitaria, está incrementada en número y porcentaje, mostrando una disminución en la expresión de CD14 (mediador de la respuesta al LPS), CD64 (receptor tipo I para Fc de Igs, involucrado en la fagocitosis), CD11b (receptor para molécula de adhesión) y además una reducida capacidad de producción de TNF- α como respuesta a la incubación con LPS, y menor citotoxicidad dependiente de Fc gamma.

Otros reportes han demostrado un incrementado nivel de los factores responsables del reclutamiento de monocitos hacia el sitio target, tales como GCSF (factor estimulador de colonias de macrófagos) MIP-1 β (*macrophage inflammatory protein-1beta*), y MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*).¹⁹ Estos resultados, sumados a la presencia de monocitos en el glomérulo de biopsias de pacientes con SUH, indicarían que esta población leucocitaria esta implicada en la patogénesis de la enfermedad. Más aún, la producción de citoquinas en el riñón, mediada por los monocitos, podría participar en la inducción de receptores para Stx en las células endoteliales, sensibilizándolas a los efectos tóxicos de la toxina y desencadenando el fenómeno trombótico característico. En resumen, el Mo podría participar del daño endotelial mediante la producción de citoquinas inflamatorias, el transporte de la Stx y la acción citotóxica directa sobre el endotelio.

En conclusión, la población de monocitos de niños con SUH, tiene alteraciones fenotípicas y funcionales, lo cual sugiere han recibido un estímulo activador previo al diagnóstico de la enfermedad.

QUIMIOQUINAS

Dentro de los factores solubles que participan en una respuesta inflamatoria, se encuentran las quimioquinas, las cuales fueron descritas en principio como citoquinas quimioattractantes sintetizadas en el sitio de inflamación, esenciales en el reclutamiento y tráfico de leucocitos. Pueden dividirse en dos categorías:

1. **Inflamatorias:** son secretadas cuando estímulos

tales como infecciones o desordenes inmunológicos, alteran la homeostasis celular. Son responsables del reclutamiento de leucocitos al sitio de daño tisular o de injuria.

2. **Homeostáticas:** responsables del tráfico normal de leucocitos y la formación de la arquitectura de órganos linfoides secundarios.

LA QUIMIOQUINA FRACTALQUINA (CX₃CL1)

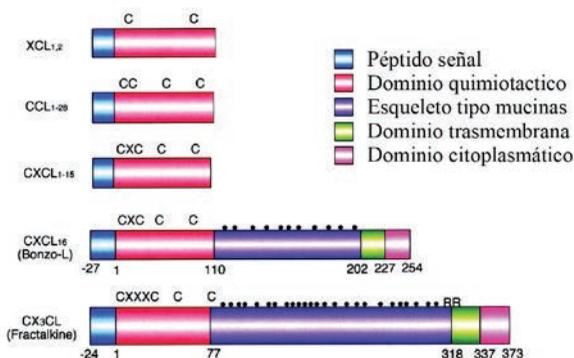
La fractalquina, es hasta ahora, la única quimioquina descrita en la familia de CX₃C, pero junto con la CXCL16, contiene múltiples dominios transmembrana que las hacen diferentes de otras quimioquinas, tal como se observa en la *Figura 2*.

Características y funciones del receptor para fractalquina, CX₃CR1

El CX₃CR1, al igual que los otros receptores de quimioquinas, consta de siete pasos transmembrana y esta acoplado a proteína G, lo cual le permite en

Figura 2: Estructura de las quimioquinas.

La FKN es una proteína de 373 aminoácidos que contiene múltiples dominios y es estructuralmente distinta a otras quimioquinas. Posee un péptido señal en el extremo Amino terminal, y el dominio quimiotáctico posee la inserción de tres residuos entre las dos cisteínas (CX₃C). Imagen modificada del artículo publicado por Umehara y col. en la Revista Trends in Immunology, Vol 22 (11);November 2001 (20).



este caso, transducir señales para aumentar la avidéz de las integrinas hacia sus ligandos.²¹ Como hemos mencionado previamente, se expresa en monocitos, células NK (subpoblación CD56^{dim}CD16⁺) y algunos linfocitos T (mayoritariamente en reposo y T CD8⁺)

• **En los Monocitos:**

Los monocitos tienen como función, entre otras, el patrullaje del endotelio y tejidos, sensando señales de daño o injuria. En esta función en particular, parece que los monocitos con alta expresión de CX₃CR1, poseen gran capacidad de trasvasación, siendo los primeros en llegar al tejido luego de la exposición a agentes injuriantes o heridas.

• **En NK:**

Dentro de la población de células NK, las CD56^{dim} son las que tienen alta expresión de CX₃CR1, y en particular son las que participan en la inmunidad contra virus y transformaciones neoplásicas, pero también inducen la lisis de células “dañadas”. Se sugiere que la fractalquina en el sitio de inflamación, atrae y activa células NK, mediante el CX₃CR1 entre otras moléculas de adhesión.

ANÁLISIS DE CX₃CR1 EN DIFERENTES PATOLOGÍAS

Enfermedades renales

Existen numerosos reportes sugiriendo el rol de la fractalquina en enfermedades renales en humanos (glomerulonefritis, tumores renales y trasplantes renales) y en modelos animales. La expresión de fractalquina y la presencia de células que expresan CX₃CR1, como células NK CD16⁺, ha sido demostrada en pacientes con distintos tipos de nefropatías.²²⁻²⁴ El tratamiento con anticuerpos anti-CX₃CR1, reduce significativamente el infiltrado de leucocitos en el glomérulo, mejorando la función renal, sugiriendo que la fractalquina y las células CX₃CR1 estarían involucradas en la patogénesis de la glomerulonefritis humana.²⁵

Rechazo de trasplantes

Los rechazos de trasplantes están caracterizados por una fuerte respuesta inmune celular, desarrollada por un importante flujo de leucocitos desde la circulación hacia el órgano específico.²⁶ Se ha reportado un significativo incremento de fractal-

quina en tejido vascular y endotelio, de muestras de trasplantes cardíacos rechazados, más aun, el tratamiento con anticuerpos anti-CX₃CR1 en pacientes a ser trasplantados, disminuye el rechazo del órgano.²⁷

En ratones *knock out* para CX₃CR1, tratados con dosis subterapéuticas de ciclosporina A, se ha aumentado el tiempo de supervivencia del trasplante. Estos hallazgos se asocian con una reducción del infiltrado de macrófagos, células NK y otros leucocitos. En conjunto, estos resultados indican un posible rol del sistema fractalquina/CX₃CR1 en el rechazo de órganos trasplantados.

Participación de CX₃CR1 en el SUH

Teniendo en cuenta la participación de la fractalquina en enfermedades renales, que esta quimioquina está presente en células endoteliales y epiteliales y su receptor CX₃CR1 se expresa en Mo y células NK, células con alto potencial citotóxico, se procedió a investigar el rol de la fractalquina en el desarrollo del SUH.

Los pacientes con SUH mostraron un llamativo descenso de las células en circulación que expresan el CX₃CR1, tanto los monocitos como las células NK. Se encontró, además, una correlación negativa entre el número de leucocitos circulantes que muestran el receptor CX₃CR1 y la severidad del cuadro de SUH. Es decir cuánto más leucocitos periféricos expresan este receptor, la severidad es menor sugiriendo que este tipo de células desaparecen de circulación por quedar adheridas a los endotelios, potenciando la injuria por Stx. Llamativamente se encontró la fractalquina en las biopsias renales de niños con SUH. Estos resultados muestran que la respuesta innata o inflamatoria juega un papel protagónico como circuito amplificador del daño endotelial inducido por la Stx.²⁸ (Ver figura 3).

PAPEL DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

Simultáneamente a lo descrito con la inmunidad innata, se desarrolla la respuesta inmune específica que se activa a través de la interacción entre los componentes innatos, fundamentalmente monocitos y células presentadoras de antígenos (Ag) y los linfocitos específicos T y B. Datos clí-

nicos, epidemiológicos y experimentales sugieren que la inmunidad específica, a través de los anticuerpos anti-Stx disminuyen el riesgo de SUH. La baja frecuencia de reinfecciones por STEC así como la rareza que representa un segundo episodio de SUH típico en los mismos pacientes sería una muestra indirecta de una eficiente respuesta inmunológica activa y con capacidad protectora para STEC y Stx. Además la disminución de la frecuencia con el aumento de la edad, sugiere que podría desarrollarse un aumento de la inmunidad con el crecimiento del niño. Esto se ve apoyado por datos epidemiológicos que encontraron menor frecuencia de anticuerpos anti Stx en niños en la primera infancia. Como antecedente en nuestro

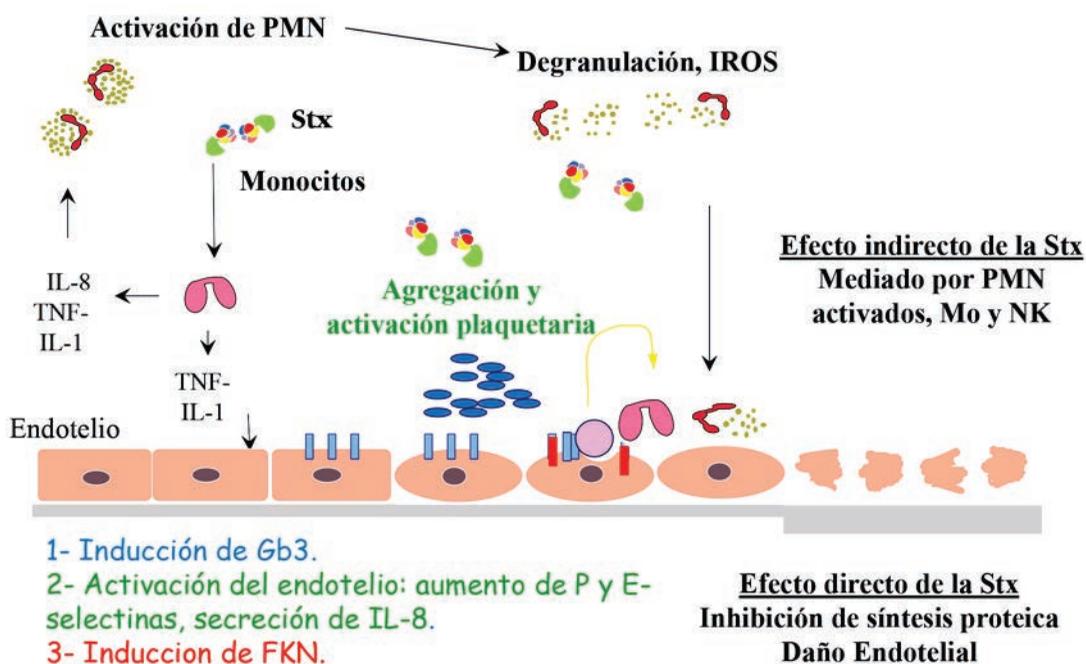
país se encontró anticuerpos anti Stx en el 52,6% de los casos en los pacientes con SUH; 27,5% en los convivientes y 8,8% en niños controles.

Un aspecto interesante se refiere a la capacidad inmunogénica de las diversas cepas de Stx y la relevancia biológica de los anticuerpos dirigidos a cada una de ellas. El 85% de los pacientes que reaccionan con la Stx2 están dirigidos a la subunidad A y el 15% reconoce la subunidad B. Contrariamente, en los sueros positivos de los convivientes se observó que el 55% reconoció la subunidad B.

Estos datos sugieren que la vía de transmisión del germen y el contagio persona-persona puede ser más importante que lo que se cree, pero lamentablemente no hay estudios al respecto. La aparición de

Figura 3. Papel central de la respuesta innata e inflamatoria sobre la modulación de la toxicidad de la toxina Shiga (Stx).

La Stx induce la síntesis y secreción de citoquinas inflamatorias de los monocitos. Estos mediadores inducen en el endotelio el aumento de diversas moléculas de adhesión, la secreción de citoquinas y la expresión del receptor para la Stx, el Gb₃. De esta forma, la célula endotelial se vuelve susceptible a los efectos tóxicos de la Stx. Los mediadores inflamatorios liberados por los monocitos activados también activan los PMNs, induciendo la liberación de proteasas e intermediarios reactivos del oxígeno (IROS) y la adhesión, mecanismos que potencian el daño endotelial.



casos en jardines maternos, entre miembros de una misma familia muestran la creciente importancia del contagio persona-persona.

ROL DEL COMPLEMENTO EN EL SUH TÍPICO

La activación incontrolada del sistema de complemento conduce a una activación crónica de células endoteliales, PMN, activación y agregación plaquetaria y hemólisis que pueden manifestarse como episodios sintomáticos de trombocitopenia, microtrombosis glomerular e insuficiencia renal aguda y crónica. La activación del sistema de complemento tiene un papel protagónico en la patogenicidad y el desarrollo del síndrome urémico hemolítico atípico (SUH atípico), pero aún es desconocido si éste sistema tiene importancia en el desarrollo del Síndrome Urémico Hemolítico asociado a STEC.

El sistema de complemento es parte de la inmunidad innata y está formado por unas 30 glicoproteínas y fragmentos que se encuentran inactivos en el suero y otros fluidos. Al activarse de forma secuencial, median una serie de reacciones en cadena que generan un sistema efector, integrado por factores solubles con alta actividad pro-inflamatoria y el acople de diversas proteínas sobre células extrañas o propias dañadas, constituyendo el efector principal del sistema de complemento: el complejo de ataque a la membrana (MAC) o complejo terminal del complemento (TCC). Existen tres vías para la activación de este sistema: la vía clásica, la vía de las lectinas y la vía alternativa. En la vía clásica, denominada así porque se descubrió primero, la activación del sistema de complemento es iniciada por inmunocomplejos formados por IgG (Inmunoglobulina G) e IgM (Inmunoglobulina M). La vía de las lectinas, es una variante de la ruta clásica, en la cual se activa sin la necesidad de la presencia de anticuerpos, sino por medio de una proteína de unión a manosa (MBP, del inglés *manosa binding protein*), que detecta residuos de este azúcar en la superficie bacteriana.

La vía alternativa es activada espontáneamente por polisacáridos y estructuras poliméricas similares (lipopolisacáridos bacterianos), y conducen a la hidrólisis inespecífica de C3, llevando a una producción constante de C3b. En ausencia de microorga-

nismos o antígenos extraños, el C3b se deposita en membranas celulares y es inactivada por el Factor H. Cuando C3 se une a una superficie invasora evade la acción del Factor H, formando un complejo con el Factor B, C3bBb, que es altamente inestable y la vía alterna no continúa sin el rol estabilizador de una proteína circulante llamada properdina. Se forma de ese modo la C3 convertasa de la vía alternativa (compuesta por C3bBb), la cual actúa enzimáticamente sobre moléculas adicionales de C3, amplificando la cascada. El sistema del complemento está muy bien regulado por varias proteínas solubles (factor H, factor I, factor B), y la familia de proteínas relacionadas al factor H (CFHR del inglés *factor H-related protein family*) y las asociadas a las membranas (el receptor del complemento 1 (CR1, del inglés *Complement Receptor 1*), el factor acelerador de caída (DAF, del inglés *Decay-Accelerating Factor*) y el factor de proteólisis de membrana (MCP, del inglés *Membrane Cofactor of Proteolysis*, entre otros). Estos mecanismos reguladores tienen dos funciones principales: primero, limitan o detienen la activación del complemento en respuesta a estímulos fisiológicos. Segundo, evitan la activación anormal o espontánea del complemento sin la presencia de microorganismos y de anticuerpos. En ausencia de alguno de los reguladores, pequeños estímulos pueden llevar a una autoamplificación de la vía alternativa, consumo de los componentes del complemento y daño de superficies propias.

En el SUH atípico es conocida la sobreactivación de la vía alternativa del complemento y el depósito de TCC en glomerulos y endotelio renal. La sobreactivación del sistema de complemento también tiene un papel importante en la patogénesis de la glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN). Recientemente ha sido demostrado que la toxina Shiga es capaz de activar la vía alternativa del complemento *in vitro* de manera concentración-dependiente.²⁹

De acuerdo con los más recientes descubrimientos, algunos grupos han planteado que el sistema de complemento podría tener un papel en la patogénesis y el desarrollo del SUH asociado a EHEC,³⁰ como lo tiene en otras enfermedades renales como SUH atípico y MPGN.

Rosales y col., evaluaron 70 pacientes con SUH atípico usando diferentes técnicas que revelaron una activación en el sistema de complemento.³¹ De la

misma forma evaluaron a pacientes con SUH asociado a EHEC, en los que también se evidenció una activación del sistema de complemento. Estos resultados son acordes a los de Thurman y col.,³² quienes evaluaron la activación del sistema de complemento en 17 pacientes con SUH típico observando una activación del mismo.

De estos reportes se derivan las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es el rol del sistema de complemento en la patogénesis del SUH asociado a EHEC?
- ¿Qué características particulares tiene la activación del sistema de complemento en los pacientes con SUH asociado a EHEC?

Es posible que exista una activación del sistema de complemento en el comienzo y/o progresión del compromiso renal y extrarrenal del SUH; sin embargo aún no ha sido demostrado cuál es el papel de esta activación: si tiene un lugar protagónico en la patofisiología del SUH asociado a EHEC o es un epifenómeno. Este tema es de interés crítico para pacientes y médicos, por lo que está siendo estudiado en profundidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lord JM, Roberts LM. Toxin entry: retrograde transport through the secretory pathway. *J Cell Biol* 1998; 140:733-736.
2. Cohen A, Hannigan GE, Williams BR, Lingwood CA. Roles of globotriosyl and galabiosylceramide in verotoxin binding and high affinity interferon receptor. *J Biol Chem* 1987; 262:17088-17091.
3. Oosterwijk E, Kalisiak A, Wakka JC, Scheinberg DA, Old LJ. Monoclonal antibodies against Gal alpha 1-4Gal beta 1-4Glc (Pk, CD77) produced with a synthetic glycoconjugate as immunogen: reactivity with carbohydrates, with fresh frozen human tissues and hematopoietic tumors. *Int J Cancer* 1991; 48:848-854.
4. Bitzan M, Richardson S, Huang C, Boyd B, Petric M, Karmali MA. Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from *Escherichia coli* bind to P blood group antigens of human erythrocytes in vitro. *Infect Immun* 1994; 62:3337-3347.
5. Hughes AK, Stricklett PK, Kohan DE. Shiga toxin-1 regulation of cytokine production by human glomerular epithelial cells. *Nephron* 2001; 88:14-23.
6. Karpman D, Hakansson A, Perez MT, et al. Apoptosis of renal cortical cells in the hemolytic-uremic syndrome: in vivo and in vitro studies. *Infect Immun* 1998; 66:636-644.
7. Wilson ME. Effects of bacterial endotoxins on neutrophil function. *Rev Infect Dis.* 1985; 7:404-418.
8. Palermo MS, Alves Rosa MF, Van Rooijen N, Isturiz MA. Depletion of liver and splenic macrophages reduces the lethality of Shiga toxin-2 in a mouse model. *Clin Exp Immunol* 1999; 116:462-467.
9. Louise CB, Obrig TG. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: combined cytotoxic effects of shiga toxin and lipopolysaccharide (endotoxin) on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun* 1992; 60:1536-1543.
10. van de Kar NC, Monnens LA, Karmali MA, van Hinsbergh VW. Tumor necrosis factor and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriaosylceramide on human endothelial cells: implications for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 1992; 80:2755-2764.
11. Louise CB, Obrig TG. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: combined cytotoxic effects of shiga toxin and lipopolysaccharide (endotoxin) on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun* 1992; 60:1536-1543.
12. Milford DV, Staten J, MacGreggor I, Dawes J, Taylor CM, Hill FG. Prognostic markers in diarrhoea-associated haemolytic-uraemic syndrome: initial neutrophil count, human neutrophil elastase and von Willebrand factor antigen. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:232-237.
13. van Setten PA, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 levels in urine and serum of patients with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 1998; 43:759-767.
14. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Interleukin-8 and polymorphonuclear leucocyte activation in hemolytic uremic syndrome of childhood. *Kidney Int* 1992; 42:951-956.
15. Fernandez GC, Rubel C, Dran G, Gomez S, Isturiz MA, Palermo MS. Shiga toxin-2 induces neutrophilia and neutrophil activation in a murine model of hemolytic uremic syndrome. *Clin Immunol* 2000; 95:227-234.
16. Karpman D, Papadopoulou D, Nilsson K, Sjogren AC, Mikaelsson C, Lethagen S. Platelet activation

- by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2001; 97:3100-3108.
17. Dran GI, Fernandez GC, Rubel CJ, et al. Protective role of nitric oxide in mice with Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62:1338-1348.
 18. Palermo MS, Alves Rosa MF, Van Rooijen N, Isturiz MA. Depletion of liver and splenic macrophages reduces the lethality of Shiga toxin-2 in a mouse model. *Clin Exp Immunol* 1999; 116:462-467.
 19. Proulx F, Toledano B, Phan V, Clermont MJ, Mariscalco MM, Seidman EG. Circulating granulocyte colony-stimulating factor, C-X-C, and C-C chemokines in children with *Escherichia coli* O157:H7 associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 2002; 52:928-934.
 20. Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:34-40.
 21. Goda S, Imai T, Yoshie O, et al. CX3C-chemokine, fractalkine-enhanced adhesion of THP-1 cells to endothelial cells through integrin-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 2000; 164:4313-4320.
 22. Segerer S, Hughes E, Hudkins KL, Mack M, Goodpaster T, Alpers CE. Expression of the fractalkine receptor (CX3CR1) in human kidney diseases. *Kidney Int* 2002; 62:488-495.
 23. Cockwell P, Chakravorty SJ, Girdlestone J, Savage CO. Fractalkine expression in human renal inflammation. *J Pathol* 2002; 196:85-90.
 24. Furuichi K, Wada T, Iwata Y, et al. Upregulation of fractalkine in human crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 2001; 87:314-320.
 25. Feng L, Chen S, Garcia GE, et al. Prevention of crescentic glomerulonephritis by immunoneutralization of the fractalkine receptor CX3CR1 rapid communication. *Kidney Int* 1999; 56:612-620.
 26. Nelson PJ, Krensky AM. Chemokines, chemokine receptors, and allograft rejection. *Immunity* 2001; 14:377-386.
 27. Robinson LA, Nataraj C, Thomas DW, et al. A role for fractalkine and its receptor (CX3CR1) in cardiac allograft rejection. *Blood* 2007; 109(6):2438-45. Epub 2006 Nov 28.
 28. Ramos MV, Fernández GC, Patey N, Schierloh P, Exeni R, Grimoldi I, Vallejo G, Elías-Costa C, Del Carmen Sasiain M, Trachtman H, Combadière C, Proulx F, Palermo MS. Involvement of the fractalkine pathway in the pathogenesis of childhood hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2007; 109(6):2438-45. Epub 2006 Nov 28.
 29. Orth D, Khan AB, Naim A, Grif K, Brockmeyer J, Karch H, Joannidis M, Clark SJ, Day AJ, Fidanzi S, Stoiber H, Dierich MP, Zimmerhackl LB, Würzner R. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009; 182(10):6394-400.
 30. Orth-Höller D, Würzner R. *Semin Thromb Hemost. Role of Complement in Enterohemorrhagic Escherichia coli-Induced Hemolytic Uremic Syndrome* 2014; 40(4):503-507.
 31. Rosales A, Riedl M, Zimmerhackl LB. Thrombotic microangiopathy: atypical HUS: current diagnostic and therapeutic approaches. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(9):504-6.
 32. Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, Holers VM, Lesser M, Kline M, Hoffman C, Christen E, Trachtman H. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12):1920-4.

ALANEPE

RESEÑA HISTORICA 1981-2015

Cronista: *Dr. Nelson Orta Sibú (Ex Secretario General 2005-2011)*

FUNDACIÓN Y DÉCADA DE 1980

La Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE) fue fundada el 27 de noviembre de 1981, en reunión celebrada en la sede de la Sociedad Argentina de Pediatría, en la ciudad de Buenos Aires, Argentina. En esa reunión se aprobó su Constitución y Estatutos.

Estuvieron presentes el día de la fundación los Doctores: *Carlos M. Gianantonio, Raquel Bitchachi, José Ramírez, María Gracia Caletti, Fernando Mendilaharsu, Luis Voyer, Ramón Exeni, Raúl Merech, Arnaldo Rutti, Francisco Spizirri, Jorge Ferraris, Mario Renteria, Susana Micelli, Alberto Lubetkin, Carlos Cambiano, Amalia Turconi, Margarita Vitacco, María Beraldi, María Antonuccio, Irene Grimoldi, Alicia Amore, María del Carmen Laso, Graciela Pérez y Gutiérrez, Guillermo Gallo, Ernesto Sojo, Norma Delgado, Rurico Ibarra, Raquel Wainstein, Horacio Repetto, Roberto Remedi, José D'Elia, Luis Vásquez, Carlos Tuya, Stela Diéguez, Eduardo Perlstein, Estrella De Giovanni y Elena Corti*, de Argentina; *Felipe Mota y Gustavo Gordillo P*, de México; *José Grünberg, Guillermo Gazzara, Susana Bonelli, Aquilina Alvarez y Elba Nese de Crestanello*, de Uruguay; *René Feiman*, de Brasil y *Nahem Seguías*, de Venezuela.

Se recibieron cartas de adhesión de los Doctores: *Jorge Corretger*, de Puerto Rico; *Federico Puga* de Chile; *Julio Toporovsky, Dino Martino Filho, Valderes Fonseca Raposo de Mello, Vanda Benini, Decio Olguín Leonardo Valle Pereira y Aduino Barros Amin*, de Brasil; *Jorge de La Cruz*, de Colombia; *Rodolfo Martínez y Ernesto Díaz Moyano*, de Argentina; *Oscar Miranda*, de Perú; *Emilio Mena Castro*, de República Dominicana y *Oscar Córdón*, de Guatemala.

Los asistentes y quienes enviaron cartas de adhesión se consideraron Fundadores.

La primera Mesa Directiva, aprobada por una-

nimidad de los asistentes, quedó constituida por el *Dr. Gustavo Gordillo P.* de México, como Presidente, el *Dr. Carlos Gianantonio*, de Argentina, como vicepresidente y el *Dr. Felipe Mota* de México como Secretario-Tesorero.

El primer Congreso Latinoamericano de Nefrología Pediátrica fue realizado en Viña del Mar, Chile, en octubre de 1984, presidido por el *Dr. Carlos Saieh*.

El programa científico fue dictado por destacados expositores de diferentes países, entre ellos: *Dr. Jorge de la Cruz*, Colombia; *Dra. Christa Feldhoff*, Alemania; *Dr. Carlos Gianantonio*, Argentina; *Dr. Gustavo Gordillo*, México; *Dr. Ira Greifer*, EEUU; *Dr. José Grünberg*, Uruguay; *Dra. Renée Habib*, Francia; *Dr. Felipe Mota*, México; *Dr. Juan Rodríguez Soriano*, España; *Dr. Nahem Seguías*, Venezuela; *Dr. Patricio Silva*, EEUU; *Dr. Julio Toporovsky*, Brasil; *Dr. Rodrigo Urizar*, EEUU, *Dr. Gastón Zilleruelo*, EEUU; *Dr. Héctor Croxatto*, Chile, y los temas principales fueron: fisiología renal, patología renal en el recién nacido, glomerulopatías, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica y sesión de trabajos libres con tópicos diversos en progreso.

Durante el Primer Congreso Latinoamericano de Nefrología Pediátrica realizado en Viña del Mar, Chile, en octubre de 1984, presidido por el *Dr. Carlos Saieh*, asumió el cargo de Presidente el *Dr. Carlos Gianantonio* (Argentina) para el período 1985-1987 y fueron elegidos además los siguientes miembros del Consejo Directivo: Vicepresidente: *Jorge De Lacruz* (Colombia), Secretario-Tesorero: *Ernesto Sojo* (Argentina) y Vocales: *Julio Toporovsky* (Brasil), *Carlos Saieh* (Chile), *Oscar Córdón* (Guatemala), *Gustavo Gordillo P* (México), *Oscar Miranda* (Perú), *José Grünberg* (Uruguay) y *Nahem Seguías* (Venezuela).

En la Asamblea General realizada durante el IIº

Congreso Latinoamericano de Nefrología Pediátrica que se llevó a cabo en Puerto La Cruz (Venezuela) en Noviembre de 1987 –presidido por el Dr. *Nahem Seguías* y como organizador local el Dr. *Omar Galindo*–, el Dr. *Jorge de la Cruz* (Colombia) asumió la Presidencia de la Asociación y se eligieron los siguientes miembros del Consejo Directivo, para el período 1988-1991: Vicepresidente: *Nahem Seguías* (Venezuela), Secretario-Tesorero: *Leovigildo Mercado* (Colombia) y como Vocales: *Fernando Mendilaharzu* (Argentina), *Eduardo de Almeida Regó Filho* (Brasil), *Felipe González* (Chile), *Oscar Miranda* (Perú) y *Guillermo Gazzara* (Uruguay). La Asamblea creó y aprobó el nuevo cargo de Secretario General (Presidencia) y eligió al Dr. *José Grünberg* (Uruguay) para el siguiente período.

Anecdóticamente, y cronológicamente, esta década finaliza en buena medida con el fin de las comunicaciones lentas y demoradas en ALANEPE y el fax, como medio masivo de comunicación, adquiere un gran desarrollo en la trasmisión de textos e imágenes.

DÉCADA DE 1990

El III Congreso Latinoamericano de Nefrología Pediátrica se realizó del 7 al 11 de junio de 1992 en Buenos Aires, Argentina (la sede aprobada previamente para Perú, fue cambiada por la Junta Directiva por razones logísticas locales). El evento fue presidido por el Dr. *Fernando Mendilaharzu* y realizado en homenaje al “Dr. *Gustavo Gordillo*”, uno de los pioneros de la Nefropediatria Mundial, Maestro de la Nefropediatria en Latinoamérica, Presidente del 1^{er} Simposio Internacional de IPNA celebrado en Guadalajara, México, y Co-Fundador de ALANEPE.

En la Asamblea General de ALANEPE, presidida por el Dr. *Jorge De Lacruz*, realizada en Buenos Aires el 10 de junio de 1992, se aprobó modificación de Estatutos y se eligen nuevas autoridades de acuerdo a las modificaciones aprobadas.

El Consejo Directivo 1992-1995 se constituyó de la siguiente forma: Secretario General: *José Grünberg* (Uruguay); Secretarios Asistentes: *Adauto Barros Amin* (Brasil), *Ramiro García Alvarez* (México), *Fernando Mendilaharzu* (Argentina), *Oscar Miranda* (Perú), *Nelson Orta Sibú* (Venezuela), *Santiago*

Valdés (Cuba); Presidente saliente Dr. *Jorge de la Cruz* (Colombia); Consejo Consultivo: *Carlos Gianantonio* (Argentina) y *Gustavo Gordillo* (México). Posteriormente se designan a la Dra. *María Cristina Verocay* (Uruguay) Secretaria-Tesorera y cuatro vocales: *Norma Delgado* (Argentina), *Edda Lagomarsino* (Chile), *Juan Fernández de Castro* (México), *Rafael Scovino* (Venezuela).

En 1992, la asamblea de IPNA realizada en Jerusalén aprobó la sede del magno evento internacional de Nefropediatria para Chile, Congreso que se realizó en Santiago en 1995. Este Congreso Internacional de Nefrología Pediátrica fue organizado por IPNA, dirigida por *Ira Greifer*, y por miembros de ALANEPE; la presidencia del evento recayó en *Carlos Saieh* y el Comité Científico estuvo coordinado por *Edda Lagomarsino*.

El IV^o Congreso de ALANEPE se realizó en La Habana, Cuba, del 18 al 22 de noviembre de 1996, bajo la presidencia del Prof. Dr. *Santiago Valdés*, con un Coordinador Internacional Ad Hoc designado por la Directiva –por razones operativas– el Dr. *Nelson Orta* (Venezuela) y como homenaje a la “Dra. *Renée Habib*” (Francia), pionera de la Nefrología Mundial, Pediatra y Patóloga Renal con desempeño sin par en la especialidad y propulsora de ALANEPE. Se eligió como sede para el V^o Congreso a Brasil.

El Consejo Directivo 1996-99 quedó integrado por: Secretario General: *José Grünberg* y como Secretarios Asistentes: *Jorge de la Cruz* (Colombia), *Michelle López* (Venezuela), *Santiago Valdés* (Cuba), *Ricardo Muñoz* (México), *Fernando Mendilaharzu* (Argentina), *Carlos Saieh* (Chile). Integraron además el Consejo Directivo los consejeros de ALANEPE ante IPNA: *Ramón Exeni* (Argentina), *Heloísa Cattini Perrone* (Brasil), y *Nelson Orta* (Venezuela). Fue electo como siguiente Consejero ante IPNA el Dr. *Horacio Repetto*.

El V^o Congreso de ALANEPE se realizó en Valencia, Venezuela del 7 al 11 de Noviembre de 1999 (aproximadamente un año antes Brasil declinó ser sede). El Presidente del Congreso fue el Dr. *Nelson Orta* (Venezuela) y Secretaria y Coordinadora Científica la Dra. *Michelle López*; el evento se realizó en homenaje al “Dr. *Juan Rodríguez Soriano*” de España, uno de los precursores de la Nefrología Pediátrica en el mundo y estrechamente ligado a la Nefrología Pediátrica Latinoamericana,

además de haber sido propulsor de la fundación de ALANEPE.

Otros miembros del Comité organizador de este V Congreso fueron los Drs. *Marcos Ariza, Tita Quesada, Juan Chávez, Milagros Bosque, Alberto Bercowsky, Nahem Seguías, Roberto Valbuena, María Fasanella, Víctor Sanna, Guillermo Contreras, Pedro Macuarisma, Elías Roberti, Eliexer Urdaneta, Nury Caviades, J Boris Barillas, Juan C Moriyón, Luis Domínguez.*

El programa científico incluyó 17 invitados internacionales entre ellos: *Ira Greifer, Mathias Brandis, Víctor García Nieto, Patrick Niaudet, Robert Mak, Eduardo Garin, Bruder Stapleton, Gastón Zilleruello, Michael Freundlich, Craig Langman, Michelle Broyer, George Sfakianakis, Isidro Salusky, Jorge Baluarte, Ariel Gómez, José Strauss, Lisa Guay Woodford y Burkhard Tomshoff,* quienes conjuntamente con los invitados regionales desarrollaron un extenso y actualizado programa nefrológico en ciencias básicas, clínica, terapéutica y programas experimentales. Se presentaron un centenar de trabajos libres y posters y los mismos, así como las conferencias, fueron publicados en un Suplemento especial 1999 de la revista *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría.*

En este congreso se eligieron las nuevas autoridades de la asociación, siendo electo Secretario General el Dr. *Ramón Exeni* (Argentina), Secretaria/Tesorera: *Dra. Irene Grimoldi* (Argentina), Secretarios Asistentes: *Digna Espinosa* (Cuba), *Rodolfo Gordillo* (México), *Michelle López* (Venezuela), *Consuelo Restrepo* (Colombia), *Carlos Saieh* (Chile), *Cristina Verocay* (Uruguay). Consejeros ante IPNA: *Helóisa C. Perrone* (Brasil), *Horacio Repetto* (Argentina), *Nelson Orta Sibú* (Venezuela). Ex-Secretario General *Dr. José Grünberg* (Uruguay). Presidente del VIº Congreso la *Dra. María C. Mayado* (Uruguay) y los nuevos consejeros ante IPNA: *Drs. Michelle López* (Venezuela) y *Digna Espinosa* (Cuba).

DÉCADA DEL 2000

Esta década comienza con uno de los grandes hitos de ALANEPE, el lanzamiento del órgano de difusión científica de la institución: *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica*, con producción de un número cuatrimestral. El Comité para la

edición fue integrado por *Ramón Exeni* (Coordinador), *José Grünberg*, *Horacio Repetto* y *Nelson Orta* tuvo que sortear grandes dificultades; anecdóticamente, la mayor, fue convencer a las autoridades de IPNA sobre la necesidad de tener un órgano de difusión nefropediátrica en español/portugués y, luego de múltiples reuniones y discusiones, fue aprobada la solicitud bajo la premisa de que fuesen artículos de "Revisión ó Actualización" de tópicos por áreas específicas de Nefropediatria y ramas afines.

Esta cuestión, que al comienzo fue considerado como una traba se convirtió en una gran fortaleza y a lo largo de 15 años han publicado artículos en nuestra revista ALNP los máximos representantes internacionales de la especialidad y, progresivamente, se ha convertido la revista en un elemento de alto nivel científico, como puede verse en los números publicados en el website. A partir del 2014 se decidió aceptar artículos originales arbitrados y se amplió el comité editorial, integrado actualmente por *Ramón Exeni* (Argentina, Coordinador), *Carlos Saieh* (Chile), *Francisco Cano* (Chile) y *Marcelo Tavares* (Brasil).

El VIº Congreso de ALANEPE se celebró en Punta del Este, Uruguay, en Noviembre de 2002, organizado bajo la presidencia de la *Dra. Cristina Mayado*, y otros miembros del comité local integrado por *María Cristina Verocay, Aquilina Alvarez, Amanda Amodio, Susana Bonelli, Guillermo Gazzara, José Grünberg, Margarita Halty, José Kierszembbaum, Mabel Magariños, Anabella Rebori, María Velasco,* y se realizó en homenaje al "Dr. *Ira Greifer*", Presidente de IPNA, cofundador de la misma y precursor de la Nefrología Pediátrica Internacional.

En el mismo fue reelecto el *Dr. Ramón Exeni* como Secretario General y el Consejo de ALANEPE quedó integrado además por *Irene Grimoldi* (Argentina), Secretaria/Tesorera, Secretarios Asistentes: *Nury Caviades* (Venezuela), *Simón Ojeda* (México), *Gladys Mendoza de Hartmann* (Guatemala), *Vera Koch* (Brasil), *Cristina Mayado* (Uruguay), *Jaime Restrepo* (Colombia), *Simón Ojeda* (México). Consejeros ante IPNA: *Edda Lagomarsino* (Chile), *Clo-tilde García Druck* (Brasil), *Nelson Orta* (Venezuela), *Horacio Repetto* (Argentina). Ex Secretario General: *José Grünberg* (Uruguay).

En 2003 el Consejo Directivo de ALANEPE aprueba la instalación de un medio de comunicación electrónico expedito para la institución y

luego de discusión y varias pruebas en 2004 se lanza al aire alanepe2004@yahoo.com; el Consejo Directivo designa a Nelson Orta como coordinador quien creó la administración electrónica del grupo. El Grupo Electrónico se constituyó en una forma ágil de comunicación en ALANEPE, desplazando rápidamente al correo convencional y al fax, convirtiéndose progresivamente en el más importante medio de intercambio y difusión de información institucional; tiene más de 550 contactos en la base de datos, fundamentalmente miembros de ALANEPE.

En 2004 comienza el Registro Latinoamericano de Trasplante Renal Pediátrico (RELATREP), a propuesta de *Nelson Orta* y *Clotilde García*, el cual a lo largo de 10 años 2004-14 ha colectado información de aproximadamente 4 mil trasplantes en 70 centros de 17 países de Latinoamérica.

En los últimos 5 años se ha realizado una alianza estratégica con la Sociedad de Trasplantes de Latinoamérica y Caribe (STALyC), a través de los *Drs. Roberto Taniús* (Argentina) y *Alejandro Niño Murcia* (Colombia), para difusión del Registro y publicación periódica de los datos en el libro de trasplantes en Latinoamérica de STALyC (última edición en 2015). Información detallada sobre epidemiología, datos clínicos, aspectos logísticos, sobrevida actuarial y otros ha sido publicada en *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica*, *Pediatric Transplantation*, etc. Actualmente el Comité Coordinador está integrado por *Nelson Orta* (Venezuela), *Clotilde García* (Brasil), *Ángela Delucchi* (Chile) y *Mara Medeiros* (México).

El VII° Congreso de ALANEPE se celebró en San José de Costa Rica, en Noviembre 2005 bajo la Presidencia del *Dr. Gilbert Madrigal*. En él, se eligieron a las nuevas autoridades de ALANEPE: Secretario General: *Dr. Nelson Orta Sibú* (Venezuela), Secretaria-Tesorera: *Nury Caviedes* (Venezuela). Secretarios Asistentes: *José Florín* (Cuba), *Felipe Mota* (México), *Oswaldo Freire* (Ecuador), *Ricardo Gastelbondo* (Colombia), *Felipe Cavagnaro* (Chile), *Irene Grimoldi* (Argentina). Son Miembros además del Consejo Directivo los Consejeros ante IPNA *Drs. Michelle López* (Venezuela), *Simón Ojeda* (México), *Clotilde García* (Brasil), *Edda Lagomarsino* (Chile). Se eligieron 2 nuevos consejeros ante IPNA (quienes sustituirán en el 2007 a *López y Ojeda*: *Drs. Milagros Bosque* (Venezuela) y *Melvin Bonilla* (Puerto Rico).

En el año 2005 se concreta un nuevo hito institucional: sale al aire la página Web de ALANEPE: www.alanepeonline.com, la cual durante 10 años permaneció con su plataforma en Venezuela y coordinada por *Nelson Orta*, *Nury Caviedes* y *Michelle López* y asistencia de *Luzmar Iturbe*, con amplia información sobre Misión, Visión y Objetivos de la Institución, Historia, Membresía, Enlaces, *Revista Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica*, Inscripciones, eventos, etc.

En 2015 el Consejo Directivo decide traslado de la página web a Puerto Rico por razones operativas y administrativas y la misma está en línea en: www.alanepe.org bajo la coordinación de *Melvin Bonilla*, *Vera Koch* y asistencia de *Julia Souza*.

Tal como se aprobó en Asamblea General, la sede del VIII° Congreso de ALANEPE fue Buenos Aires, Argentina en 2008, el cual se celebró del 23 al 26 de Noviembre, en homenaje al *Dr. "Jorge De Lacruz Paris"*, expresidente de ALANEPE. Comité organizador: Directiva de ALANEPE y Comité local: *Ramón Exeni* (Presidente), *Irene Grimoldi* (Secretaria), *Raquel Wainstein* (Tesorera), *Jorge Ferraris* y *Horacio Repetto* (Secretarios Científicos), Comité Ejecutivo: *Laura Alconcher*, *Liliana Briones*, *María Gracia Caletti*, *Carlos Canepa*; *Carlos Cobeñas*, *Norma Delgado*, *Elida Inchaurregui*, *Marta Lahoz*, *Maria Del C Laso*, *Rodolfo Martini*, *Susana Micelli*, *José H Paladini*, *Rosanna Salim*, *Alicia Sierro*, *Graciela Vallejo*, *Patricia Valles*, *Luis A Vásquez*. Invitados extranjeros: *Uri Alon*, *Michael Freundlich*, *Isidro Salusky*, *Lisa Guay-Woodford* y *Gastón Zilleruello* (USA), *Bernardo Rodríguez-Iturbe* (Venezuela) y *Chantal Loirat* (Francia).

Asistieron alrededor de 400 participantes y profesores y el temario incluyó: Riñón displásico unilateral y riñón solitario, Biología Molecular de las tubulopatías, Biomarcadores de enfermedad ósea, Riñón e hipertensión sal sensible, Enfermedades quísticas, Receptores de calcio, Progresión de enfermedad renal, Síndrome Nefrótico, Nuevos conceptos en osteodistrofia renal, Dislipidemias y enfermedad renal, SHU atípico, Vitamina D en la progresión de enfermedad renal, Bioética en nefrología, Glomerulopatías, Terapias de sustitución, Trasplante renal, Tubulopatías y 4 Sesiones de posters.

Se realizó la asamblea general presentándose informe detallado de actividades de ALANEPE,

destacándose el nivel comunicacional alcanzado en los últimos años en ALANEPE fundamentalmente vía electrónica, interacción con el grupo electrónico (alanepegroup) y el desarrollo de la página web -actualmente en 2015: www.alanepeonline.org- las Notas Prácticas de ALANEPE y la participación cada vez más activa en IPNA y en otras asociaciones, así como el notable desarrollo de la Revista *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* a la fecha 2015, por el VII volumen.

Se eligió la nueva Junta Directiva de ALANEPE para el período 2008-2011, quedando integrada por: Secretario General: *Nelson Orta Sibú* (Venezuela), Secretaria-Tesorera: *Nury Caviedes* (Venezuela), Secretarios asistentes: Zona 1 (México, Centroamérica y Caribe): *José Florín* (Cuba) *Rodolfo Gordillo* (México). Zona 2 (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia): *Oscar Miranda* (Perú) y *Natalia Mejía* (Colombia). Zona 3 (Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile): *Irene Grimoldi* (Argentina) y *María Goretti Penido* (Brasil). Ex Secretario General: *Ramón Exeni* (Argentina). Consejeros ante IPNA: *Milagros Bosque* (Venezuela), *Melvin Bonilla* (Puerto Rico), *Edda Lagomarsino* (Chile), *Vera Koch* (Brasil). Electo por Zona 3: *Jorge Ferraris* (Argentina).

Como nota luctuosa anotamos que el *Prof. Jorge De Lacruz Paris*, por ser serios quebrantos de salud, se vio imposibilitado de asistir al Congreso de ALANEPE en Buenos Aires, en su honor, y su deceso ocurrió en su país aproximadamente a las 5 p.m. del 26 de Noviembre de 2008, coincidentalmente, hora de finalización del Congreso.

La Asamblea aprobó por mayoría la realización del IXº Congreso de ALANEPE en São Paulo (Brasil) en el 2011, bajo la Presidencia de la *Dra. Vera Koch*, un Comité Local y la Directiva de ALANEPE.

DECADA DEL 2010

Durante el trienio 2008-2011 se profundizó la actividad electrónica, sobre todo la comunicación interna de la Junta Directiva de ALANEPE y con los miembros de la Asociación, a través del Grupo Electrónico, y se superó la cifra de más de 500 socios. Se realiza intensa actividad de educación médica continua en toda Latinoamérica con Congresos y Cursos en los países con mayor número de miembros (Argentina, Brasil, Colombia, Venezuela,

México, Chile) y cursos de extensión con apoyo de IPNA y otras instituciones en áreas de Centroamérica, Cono Sur y países andinos.

En 2011 se realizan elecciones en la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) para Secretaría General y por primera vez en su historia es postulado un candidato por la Región; el Comité de preselección asumió las candidaturas de *Nelson Orta* por ALANEPE y *Pierre Cochat* por Europa. Ambos presentaron sus proyectos y requisitos en IPNA. La elección recayó en *Pierre Cochat* para el período 2013-2019.

Este mismo año y en el Congreso de IPNA en Nueva York, se le otorga al *Dr. Gustavo Gordillo*, propuesto por ALANEPE, el Premio *Ira Greifer* (International Award in Pediatric Nephrology Ira Greifer).

La Revista *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* adquiere mayor consistencia y nivel científico con actualizaciones y revisiones por expertos del más alto nivel de países europeos, Estados Unidos y Latinoamérica y todo el material se coloca en el portal electrónico www.alanepeonline.org.

En Octubre 25 al 29 de 2011, coincidente con el XXXº Aniversario de la Asociación, se realizó el IX Congreso de ALANEPE, presidido por la *Dra. Vera Koch* y con el *Dr. Paulo Koch* como coordinador científico. Se realizó en Sao Paulo con el co-auspicio Institucional de IPNA y el desarrollo de un extenso programa científico. En el evento el homenaje fue realizado al "*Dr. Julio Toporovsky*", baluarte de la Nefrología Pediátrica Latinoamericana, autor y coautor de libros y extenso material académico, y cofundador de ALANEPE.

Es importante destacar que en este congreso se estableció record de asistencia a Congresos de ALANEPE con 628 participantes inscritos (52% nefropediatras y residentes), enfermeras, otras especialidades médicas y nutricionistas, de 17 países latinoamericanos, Alemania, Arabia Saudita, Canadá, España, Estados Unidos, Francia, Israel, Portugal, Reino Unido, Rusia, Suecia.

El programa abarcó: Cursos precongreso de Trastornos Hidroelectrolíticos y Ácido Base, Patología renal, Terapias de reemplazo Renal, Trasplante, Enfermedades Metabólicas, Enfermedades Raras, Nefrourología. Simposios de Enfermedad Renal Crónica, Enfermedades sistémicas y riñón, Enfermedad Tubulointersticial, Hipertensión Arterial,

Imagenología, Inmunología, Infección Urinaria, Injuria Renal Aguda, Nefrolitiasis, Prevención de enfermedad renal, Trasplante pediátrico, Tubulopatías y Registros y estudios multicéntricos, entre otros y conferencias plenarias sobre tópicos diversos y presentación de 149 trabajos científicos bajo la forma de Comunicaciones libres o Posters.

Desde el punto de vista administrativo fue patente el balance positivo financiero del Congreso.

El Comité Organizador estuvo integrado por Vera Koch (Brasil), Paulo Koch (Brasil), Nelson Orta (Venezuela), Nury Caviedes (Venezuela), Ramón Exeni (Argentina), José Florín (Cuba), Rodolfo Gordillo (México), Oscar Miranda (Perú), Natalia Mejía (Colombia), Irene Grimoldi (Argentina), Daniel Rinaldi Dos Santos (SBN-Brasil), Amílcar Girón (FMUSP-Brasil), Clotilde García, María Goretti Penido, Nilzete Bresolín, Rubens Lipinski, Vera Santoro Belanguero, Anelisse Del Vecchio, Alberto Zaguri, Rejane de Paula Meneses, María Cristina Andrade, Marcelo Tavares (Brasil).

En el marco el evento se eligió la Junta Directiva de ALANEPE Periodo 2011-2014: Secretaria General: Vera Koch (Brasil), Secretario-Tesorero: Marcelo Tavares (Brasil). Secretarios Asistentes: Zona 1:(México, Centroamérica y Caribe): Ramiro García (Panamá) y Gilbert Madrigal (Costa Rica). Zona 2 (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia): Lissys Castillo (Venezuela) y Oswaldo Freyre (Ecuador). Zona 3 (Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile): Francisco Cano (Chile) y María del C. Laso (Argentina). Consejeros ante IPNA: Milagros Bosque (Venezuela), Melvin Bonilla (Puerto Rico), Jorge Ferraris (Argentina) y Nilzete Bresolín (Brasil) (por V Koch). Fueron electos consejeros de IPNA a partir de 2014: Natalia Mejía (Colombia) y Paulo Koch (Brasil)

En el marco del evento se realizó el Consejo Plenario de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) y se aprobó la realización del próximo congreso Internacional de la especialidad en Iguazú, Brasil, en Septiembre de 2016.

Se aprobó como sede del Xº Congreso de ALANEPE a Colombia, bajo la presidencia de los Drs. Luz Esthella González y Oscar Hernández, el cual fue realizado exitosamente de 10 al 13 de Septiembre de 2014 en un escenario único, la Bahía de Cartagena.

El Comité Organizador Local estuvo integrado por Luz Esthella González y Oscar Hernández (Presi-

dentales entrante y saliente de ACONEPE respectivamente), Natalia Mejía G (Coordinadora del Comité Científico), Jaime Restrepo, Consuelo R de Rovetto, Claudia Duran, Emil Julio, Ricardo Gastelbono, Zilac Espitaleta, Juan José Vanegas, Adriana Meza, Catalina Vélez, Ella Camargo, Nedier Pedraza, Sandra García, y la Directiva de ALANEPE: Vera Koch, Marcelo Tavares, Nelson Orta, Nilzete Bresolín, Lissys Castillo, Milagros Bosque, Jorge Ferraris, Melvin Bonilla, Gilbert Madrigal, Ramiro García, Mara Medeiros, Oswaldo Freire, Francisco Cano, María Laso, Ramón Exeni, Francisco Cano.

El homenaje de ALANEPE correspondió al "Dr. Ramón Exeni", expresidente de la Asociación, co-fundador y editor de *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* y uno de los pioneros de la especialidad en Latinoamérica. En el marco del evento ACONEPE rindió homenaje a dos pilares de la Nefropediatría colombiana y por ende de la especialidad en Latinoamérica, los Drs. Consuelo Restrepo de Rovetto y Jaime Restrepo.

El Programa Científico incluyó: 3 Talleres: Terapias de Reemplazo Renal, Urodinamia y Urología y Nutrición en Enfermedad Renal.

La asistencia general al evento fue de 384 participantes de Colombia, Brasil, Argentina, Venezuela, México, Perú, Chile, Panamá, Estados Unidos, Francia, Bolivia, Haití, Guatemala, Puerto Rico, Costa Rica, Cuba.

El programa científico fue desarrollado por 42 conferencistas (30 extranjeros y 12 locales). Ente los invitados se contó con: Ron Shapiro, Carlos Estrada, Craig Langman, George Deschenes, Pierre Cochat, Isidro Salusky, Gastón Zilleruelo, Maolynne Miller quienes con conferencistas de ALANEPE e invitados de otras áreas afines disertaron sobre: Terapias de reemplazo renal, Urología, Nutrición, Enfermedad Renal Crónica, Trasplante Renal, Crecimiento y Hormona de crecimiento, Medio Interno, Diálisis Peritoneal, Injuria Renal Aguda, SHU, Nefrología Neonatal, HTA, Infección Urinaria, Disfunción vesical, RVU, Tubulopatías y enfermedades metabólicas, Glomerulopatías, VIH, Nefropatía Lúpica, Síndrome Nefrótico, Registros Latinoamericanos de Trasplante, Litiasis. Hubo presentación de trabajos libres y posters y premiación a los mejores trabajos.

El Comité organizó un excelente programa social que incluyó una muy vistosa y amena Fiesta de Clausura para despedir a todos los participantes y

convocar a nuestro próximo encuentro en Santiago de Chile en 2017 para celebrar el XI° Congreso de ALANEPE. La presidencia del evento estará ocupado por el *Dr. Francisco Cano*.

Durante el evento se realizó la Asamblea extraordinaria de ALANEPE para modificación y actualización de Estatutos y Asamblea Ordinaria con Informe de Secretaria General y Tesorería y elección de autoridades para el período 2014-17. Se lanzó el proyecto de Refistro de Urolitiasis en Pediatría coordinado por las *Dras. María Goretti Penido* (Brasil) y *Michelle López* (Venezuela) y progresivamente se darán detalles al respecto.

La Junta Directiva 2014-17 quedo integrada por: Secretaría General: *Vera Koch* (Brasil). Secretario-Tesorero: *Marcelo Tavares* (Brasil). Ex Secretario General: *Nelson Orta* (Venezuela). Secretario General Electo 2017-20: *Melvin Bonilla F* (Puerto Rico). Secretarios Asistentes: Zona 1 (México, Centroamérica y Caribe): *Florencio Mc Carthy* (Panamá) y *Gilbert Madrigal* (Costa Rica). Zona 2 (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia): *Lissys Castillo* (Venezuela) y *Juan José Vanegas* (Colombia). Zona 3 (Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile): *Francisco Cano* (Chile) y *Laura Alconcher* (Argentina). Consejeros ante IPNA: *Mara Medeiros* (México), *Jorge Ferraris* (Argentina, hasta 2017) –será

substituido por *Francisco Cano* (Chile)-, *Paulo Koch* (Brasil) y *Natalia Mejía* (Colombia).

El balance administrativo del Congreso de ALANEPE en Cartagena, Colombia, fue positivo. Informe detallado y trámites pertinentes fueron realizados por la *Dra. Luz Esthella González* a nombre del Comité organizador.

A partir de 2013, la Secretaria General *Vera Koch*, ha convocado a Consejos Directivos de ALANEPE presenciales anualmente, durante el mes de marzo de cada año, los cuales se han celebrado en el marco del Seminario Internacional de Nefrología Pediátrica de la Universidad de Miami (actividad científica que forma parte de la Educación Médica Continua de ALANEPE, aprobado por Directiva en 2006).

En estos consejos se presenta informe detallado de actividades, actualizaciones diversas organizativas, administrativas y planes docentes, resumen de actividades con IPNA y avances del Congreso Internacional de IPNA a realizarse en Iguazú, Brasil en Septiembre 2016.

Recientemente se aprobó emitir un Boletín semestral de ALANEPE (Newsletter) a fin de mantener la información en la página electrónica institucional: www.alanepe.org

ANEXOS

1. Cronología de Presidencia-Secretaría General de ALANEPE 1981-2017

Período	Presidente	País
1981-1984	<i>Gustavo Gordillo</i>	Mexico
1985-1987	<i>Carlos Gianantonio</i>	Argentina
1988-1991	<i>Jorge De Lacruz</i>	Colombia
1992-1995	<i>José Grunberg</i>	Uruguay
1996-1999	<i>José Grunberg</i>	Uruguay
1999-2002	<i>Ramón Exeni</i>	Argentina
2002-2005	<i>Ramón Exeni</i>	Argentina
2005-2008	<i>Nelson Orta S</i>	Venezuela
2008-2011	<i>Nelson Orta S</i>	Venezuela
2011-2014	<i>Vera Koch</i>	Brasil
2014- 2017	<i>Vera Koch</i>	Brasil
Electo para el período 2017-20		
	<i>Melvin Bonilla</i>	Puerto Rico

2. Secuencia histórica de congresos de ALANEPE 1984-2017

Nº	Año	Sede	Presidente	Homenaje
Iº	1984	Viña del Mar (Chile)	<i>Carlos Saieh</i>	
IIº	1987	Puerto La Cruz (Venezuela)	<i>Nahem Seguías</i>	
IIIº	1992	Buenos Aires (Argentina)	<i>Ramón Exeni</i>	“Gustavo Gordillo”
IVº	1996	La Habana (Cuba)	<i>Santiago Valdez</i>	“René Habib”
Vº	1999	Valencia (Venezuela)	<i>Nelson Orta</i>	“Juan Rodríguez Soriano”
VIº	2002	Punta del Este (Uruguay)	<i>Cristina Mayado</i>	“Ira Greifer”
VIIº	2005	San José (Costa Rica)	<i>Gilberth Madrigal</i>	-
VIIIº	2008	Buenos Aires (Argentina)	<i>Ramón Exeni</i>	“Jorge Delacruz”
IXº	2011	Sao Paulo (Brasil)	<i>Vera Koch</i>	“Julio Toporovsky”
Xº	2014	Cartagena (Colombia)	<i>Luz Esthella González</i>	“Ramón Exeni”
XIº	2017	Chile (sede aprobada)	<i>Francisco Cano</i>	

NOTA: El contenido del presente trabajo, como todo recuento histórico ha sido organizado y realizado por el autor a partir de información obtenida de múltiples fuentes: manuscritos breves, programas de eventos, correspondencia escrita y electrónica, entrevistas personales, conversaciones con protagonistas y otros miembros de ALANEPE en muy diversos escenarios y vivencias personales desde la fundación. El texto es dable de ser mejorado, corregido o ampliado.

Correspondencia a: nelsonorta1@yahoo.com

REGISTRO LATINOAMERICANO DE TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO (RELATREP) 2004-2014

Autores:

Nelson Orta, Clotilde Garcia, Angela Delucchi y Mara Medeiros.

Coautores:

Ana Maria Lillo (Chile), Alexander Marmol (Cuba), Alejandro Lucas (Guatemala), Andrea Vogel (Chile), Angela Delucchi (Chile), Alicia Chaparro (Argentina), Aracelis Cisneros (Mexico), Avelina Troche (Paraguay), B Shvartsman (Brasil), Basilio Dobras (Panama), Belen Arteaga (Venezuela), Carolina Rodriguez (Honduras), C Aguilar (Honduras), Carlos Henriquez (El Salvador), C Andrade (Brasil), Cecilia Kotsifas (Brasil, Carolina Velez (Colombia), C Liendo (Peru), Clotilde Garcia (Brasil), Christian Urbina (Nicaragua), D Casadei (Argentina), David Arana (Venezuela), Dairo Bruges (Colombia), Deise Carvalho (Brasil), D Palacio Jara (Ecuador), Edgar Reyes (Guatemala), Eleonora Lima (Brasil), E Davi Neto (Brasil), Elizabeth Montoya (Venezuela), Felipe Cavagnaro (Chile), Fernando Giron (Colombia), F Gesteira (Br), Felipe Puelma (Chile), F.e Augusti (Argentina), Francisco Socorro (Venezuela), Hugo Galvez (Argentina), Gilberth Madrigal (Costa Rica), Horacio Ramalho (Brasil), Horacio Repetto (Argentina), Ida Fernandes (Brasil), J Agusti (Argentina), Jaime Restrepo (Colombia), Jorge Ferraris (Argentina), Juan J Garcia (Peru), Jenny Ponce (Peru) Jorge Patiño S (Ecuador), J Penido (Brasil), Jose Florin (Cuba), Jose H Paladini (Argentina), Jose M Penido (Brasil), J Fontes (Brasil), J Arriagada (Mexico), J Ruiz (Mexico), Juan Jose Vanegas (Colombia), Jose Medina Pestana (Brasil), Jm Silva (Brasil), L Monteiro (Brasil), Katuska Melendez (Venezuela), Liliana Gonzalez (Peru), Liliana Rubio (Colombia), L Feltran (B), Lilian Pereira (Brasil), Lina M Serna (Colombia), L Caicedo (Colombia), Liliana Rodriguez (Argentina), Leticia Florentin (Paraguay), Liliane Prates (B), L Palma (Brasil), Luis Ibañez (Bolivia), Luis Velasquez-Jones (Mexico), Luciola Vasquez (Peru), Luz Esthella Gonzalez (Colombia), M Veisbich (Br), M Alice Baptista (Br), Maria Enriquez (Peru), M Cunha (Br), M Oliveira (Br), Mabel Sandoval (Nicaragua), M Tavares (Brasil), M Pia Rosatti (Chile), Maria D Camargo (Mexico), Maria Ortega (Venezuela), Maria Penido (Brasil), Maria J Sebastian (Mexico), Mariana Penido (Brasil), Mara Medeiros (Mexico), Marcos Ariza (Venezuela), Mario Abbud-Filho (Brasil), Ma Baptista (Brasil), Marcos Saldaña (Bolivia), Mario Diaz (Argentina), Maribel Patal (Guatemala) Marlene Martinez-Pico (Paraguay), Marta Monteverde (Argentina), Milagros Bosque (Venezuela), Nancy Cazorla (Cuba), Natalia Mejia (Colombia), Nelson Orta (Venezuela), Paula Coccia (Argentina), Paulo Koch (Brasil), P Goulart (Brasil), Pilar Hevia (Chile), Prospera Semprum (Venezuela), Paulina Salas (Chile), R Rohde (Brasil), Ramiro Garcia (Panama), Ramon Exeni (Argentina), Randall Lou (Guatemala), R Esmeraldo (Brasil), R Carvalho (Brasil), Rejane Meneses (Brasil), Reyner Loza (Peru), Ricardo Gastelbondo (Colombia), Ricardo Muñoz (Mexico), Rossana Calderon (Venezuela), Simone Laranjo, S Zarate (México), Suelen Martins (Brasil), Teresa Matuck (Brasil), Valerio Coronel (Venezuela), Vanda Benini (Brasil), Vandrea Desouza (Brasil), Vera Belangero (Brasil), Vera Koch (Brasil), Viola Pinto (Chile), Violeta Silva (Venezuela), Viviane Bittencourt (Brasil), Walter Jimenez (Guatemala), Walter Higuera (Peru), Y Silva (Nicaragua).

RELATREP 2004-2014

La Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE) emprendió en 2004 la organización del Registro Latinoamericano de Trasplante Renal Pediátrico (RELATREP) y durante más de una década se ha realizado actualización periódica al mismo y se han reportado los resultados de la actividad de trasplante en nuestro ámbito geográfico en diversas instancias académicas e instituciones internacionales.

Los países Latinoamericanos y del Caribe han sido invitados a participar, por vía electrónica y por contacto directo y, de acuerdo a la información que tiene ALANEPE, en nuestra área geográfica 20 países tienen por lo menos un centro con programa de trasplante renal pediátrico. Hasta la actualidad, 17 países han enviado información con la cual se ha elaborado el presente reporte.

El primer período –prueba piloto inicial del Registro (2004-2005)–, incluyó aproximadamente 500 pacientes con datos que fueron analizados por el comité coordinador designado por ALANEPE y extendido ulteriormente a STALYC, y con esta base, progresivamente se ha recopilado importante información desde el punto de vista demográfico, epidemiológico, clínico y de los resultados de los programas de trasplante renal pediátrico en nuestro ámbito geográfico durante el período 2004-2014 (número de trasplantes 3.751), incluyendo datos de supervivencia actuarial de pacientes e injertos; esta última con lo reportado hasta 2012.

Los resultados han permitido optimizar el Registro, y el mismo ha continuado bianualmente, con presentación y publicación de resultados en instancias diversas (ALANEPE, IPNA, IPTA, STALYC, *Pediatric Transplantation Journal*, *Archivos Latinoamericanos de*

Nefrología Pediátrica, *Pediatric Nephrology* 7th ed., etc.)

El Consejo Directivo de ALANEPE, con la aprobación del Comité Editorial de *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica*, acordaron publicar los datos de Trasplante Renal Pediátrico, por lo cual presentamos los datos acumulados y actualizados de más de 70 centros de 17 países de Latinoamérica con los resultados de cerca de cuatro mil trasplantes realizados en nuestro ámbito durante el período 2004-2014.

El Comité Coordinador de RELATREP para ALANEPE y STALYC, integrado por los *Drs. Nelson Orta* (Venezuela), *Clotilde García* (Brasil), *Angela Delucchi* (Chile) y *Mara Medeiros* (México) ha contado con el apoyo permanente del Consejo Directivo de ALANEPE, presidido por la *Dra. Vera Koch* (Brasil) y de la Directiva de STALYC, dirigida por los *Drs. Alejandro Niño Murcia* (presidente) y *Roberto Tanús* (expresidente).

La información expuesta a continuación ha sido posible por la participación de los coautores listados en el presente reporte, artífices de los programas en los centros que han enviado datos periódicamente al llamado a consignar los mismos para su integración y análisis.

El Registro RELATREP ha recibido el reconocimiento internacional de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) y ha sido incluido en la base de datos de registros ligados a la institución. Finalmente, a partir del año 2015 la colección de información se realizará en línea a través de la página web de ALANEPE www.alanepeonline.org y se ajustará progresivamente a los parámetros de otros Registros internacionales de esta área específica.

*Drs. Nelson Orta, Clotilde García,
Angela Delucchi, Mara Medeiros*

LATINOAMERICA ASPECTOS DEMOGRÁFICOS (2013)



- Latinoamérica**
Integrada geográficamente por 20 países en Norte, Centro, Sur América y el Caribe.
- Lenguaje:** Mayoritariamente español y portugués.
- Población:** Amerindios con ancestros europeos y africanos, minorías asiáticas y de otras latitudes.
- Población aproximada en 2013:**
604 millones de habitantes.
- Habitantes en aéreas urbanas:**
Aproximadamente 80 %.
- Expectativa de vida al nacer:** 77 años
Aproximadamente 33 % de la población es menor de 15 años de edad.
- Tasa de mortalidad infantil:** 23/1000.
- Rango:**
De 6.2 (Uruguay) a 32.8 (Bolivia).

Koch V, Orta N, Exeni R. Pediatric Nephrology in Latin América. In: Avner E et al. Pediatric Nephrology. 7th Ed. Springer V. 2015 (In Press).

INTRODUCCIÓN

En 2004 ALANEPE inició el primer Registro Latino Americano de Trasplante Renal Pediátrico. Se invitó a participar a todos los países latinoamericanos con Centros de Trasplante. Se diseñó una plantilla de excel codificada que incluyó información demográfica y datos generales y específicos de trasplante.

Inicialmente participaron 12/20 países en Latinoamérica con al menos un programa de trasplante renal pediátrico.

Durante el primer quinquenio (2004-2008) se registraron aproximadamente 1.500 trasplantes en 12 países y los resultados fueron informados y publicados en varias instancias.

Esta respuesta positiva motivó la continuación y ampliación del registro con el aval científico del Consejo Directivo de ALANEPE (*Vera Koch* - Secretaria General) y de la Directiva de STALyC (*Alejandro Niño-Murcia*, presidente y *Roberto Tanús*, expresidente) y durante un nuevo quinquenio (2009-14) se ha aumentado el número de países a 17 y la cifra acumulada de trasplantes esta cercana a los 4 mil.

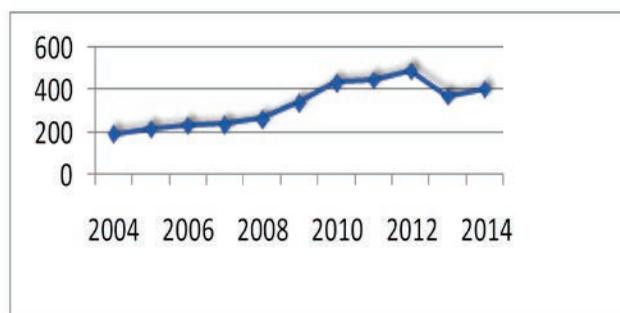
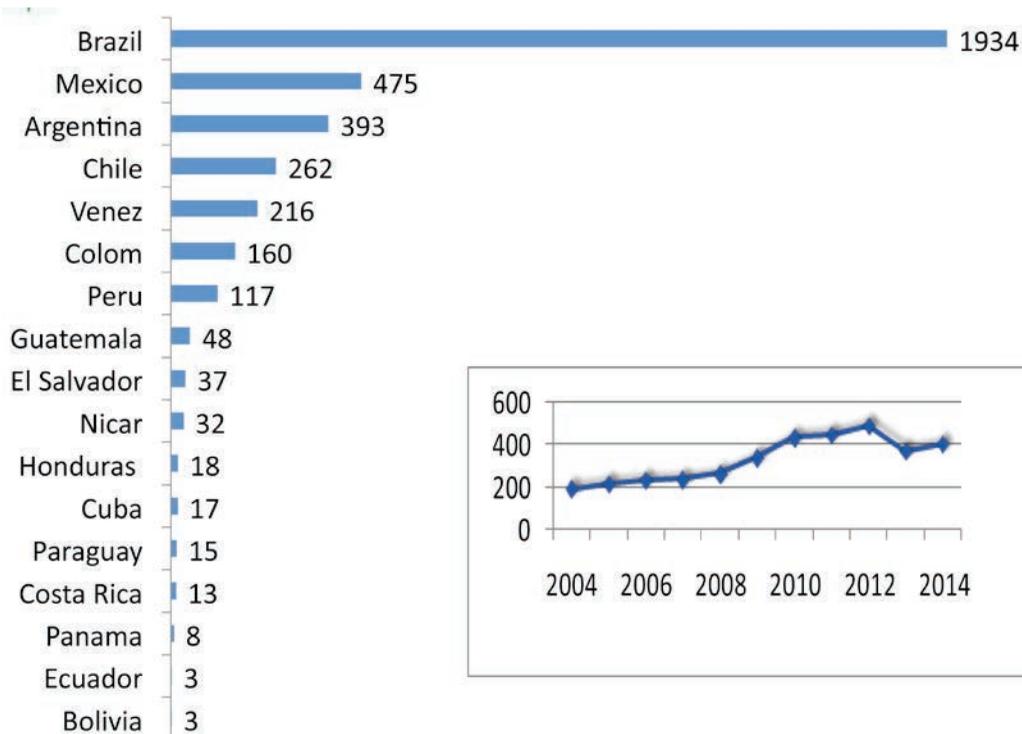
- Deluchi A, Garcia C, Orta N, et al. Pediatric Transplantation Jun 2010.
- Arch Latinoam de Nefrolog Ped Nov 2010.

OBJETIVOS

- ❑ Identificar ó actualizar los países y los respectivos centros que realizan trasplante renal pediátrico en Latinoamérica (2008-2014).
- ❑ Registrar características demográficas, epidemiológicas, clínicas y otras variables, de los receptores de trasplante renal pediátrico, así como tipos de donante, durante el período en evaluación.
- ❑ Calcular la tasa de sobrevida actuarial para injertos y pacientes, conocer esquemas de inmunosupresión, así como causas de mortalidad y de pérdida de injertos.
- ❑ Promover la cooperación internacional entre centros y países a fin de mejorar programas en áreas donde sea pertinente.

NÚMERO DE TRASPLANTES POR PAÍS: 3751 TX EN 17 PAÍSES

PAIS	N (%)	Edad \pm DS	Edad (Rango) Años
Brasil	1934 (51)	10.8 (3.9)	1-20
México	475 (13)	11.3 (4.1)	1-20
Argentina	393 (11)	11.4 (4.2)	2-20
Chile	262 (7)	9.4(4.43)	1-20
Venezuela	216 (6)	11.8 (3.6)	2-20
Colombia	160 (4)	12 (4.2)	5-17
Perú	117(3)	15.4 (2.9)	7-18
Guatemala	48(1)	10.1 (4.8)	9-18
El Salvador	37 (1)	13.2 (2.8)	3-17
Nicaragua	32 (1)	10.2 (15B)	8-18
Honduras	18	10.2 (1.6)	11-18
Cuba	17	14.4 (3.3)	3-17
Paraguay	13	15.5 (1.2)	14-18
Costa Rica	13	11.2 (1.3)	3-17
Panamá	8	10.6 (3.8)	5-15
Ecuador	3	17 (1)	11-18
Bolivia	3	10 (4.1)	12-18
Total	3751 (100 %)	10.9 (3.6)	1-20

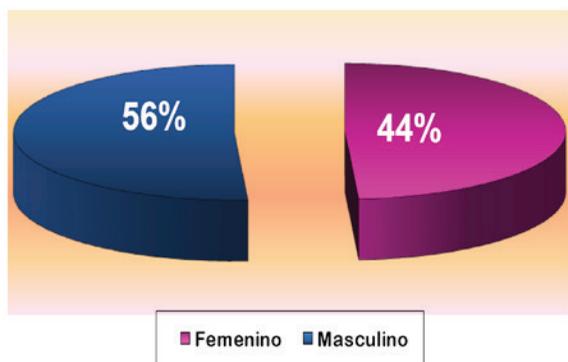


SOPORTE FINANCIERO GUBERNAMENTAL

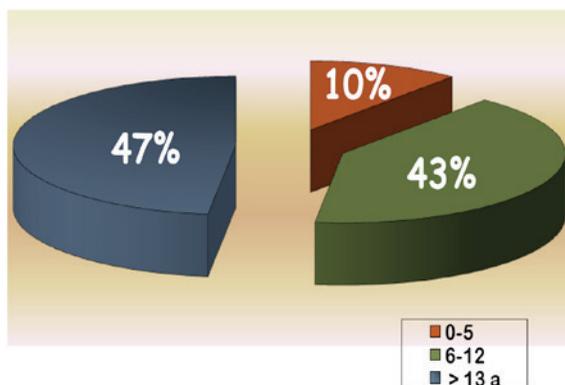


TRASPLANTES POR SEXO Y EDAD

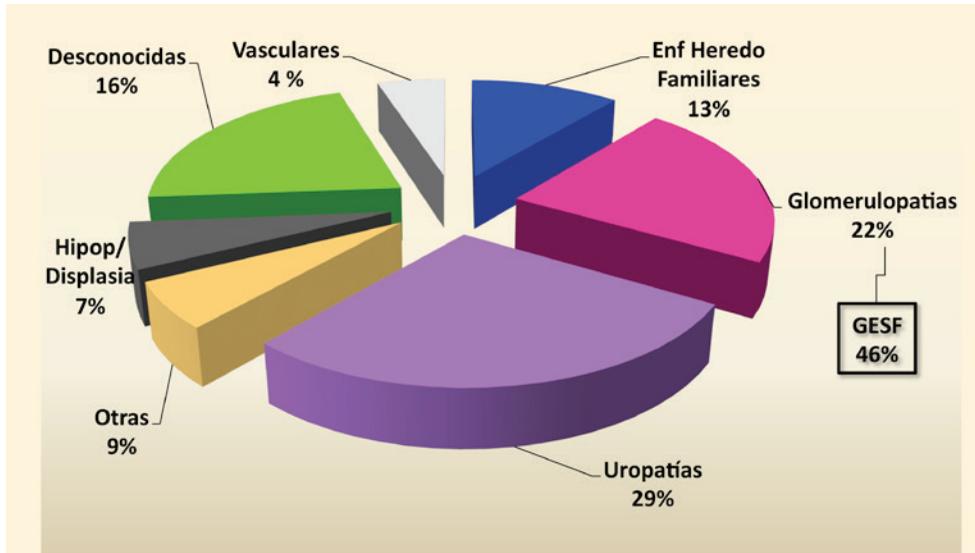
Sexo



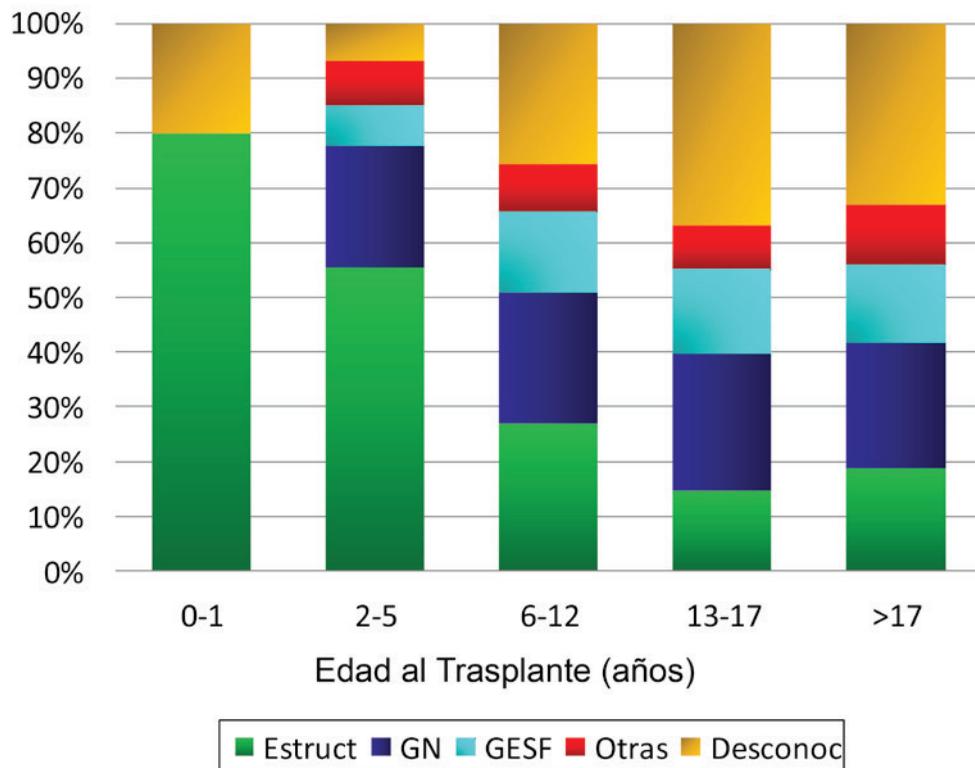
Edad



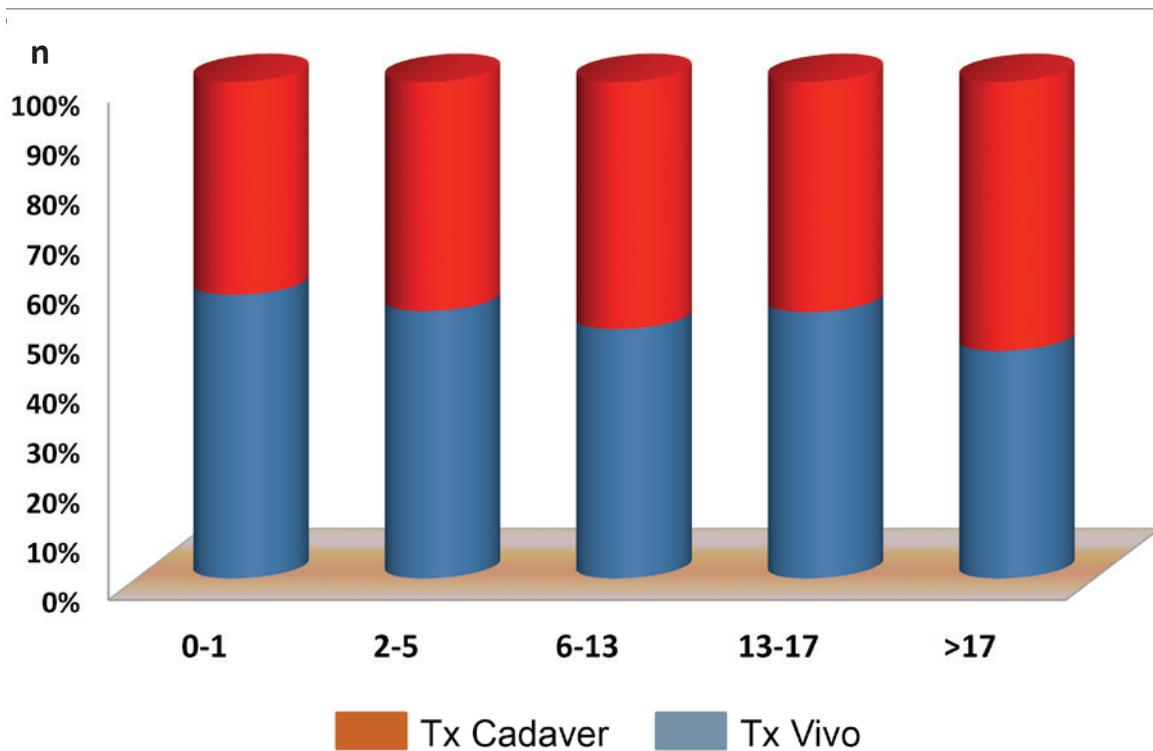
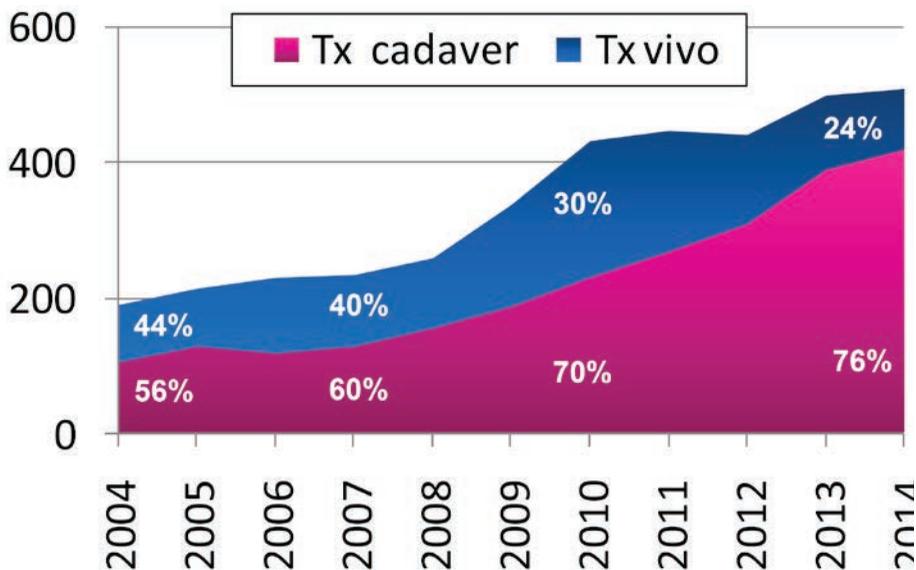
ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL



ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL POR GRUPOS ETARIOS

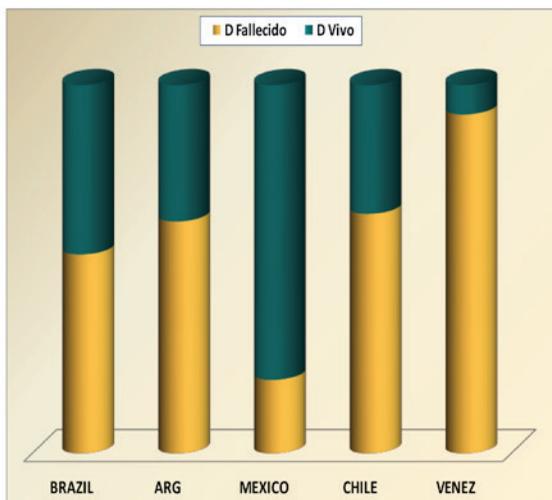


TIPO DE DONANTE RENAL POR AÑOS

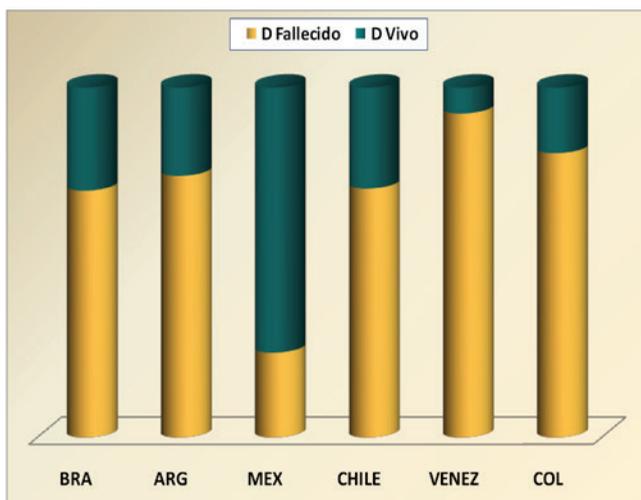


TRASPLANTES POR PAÍSES Y TIPO DE DONANTE

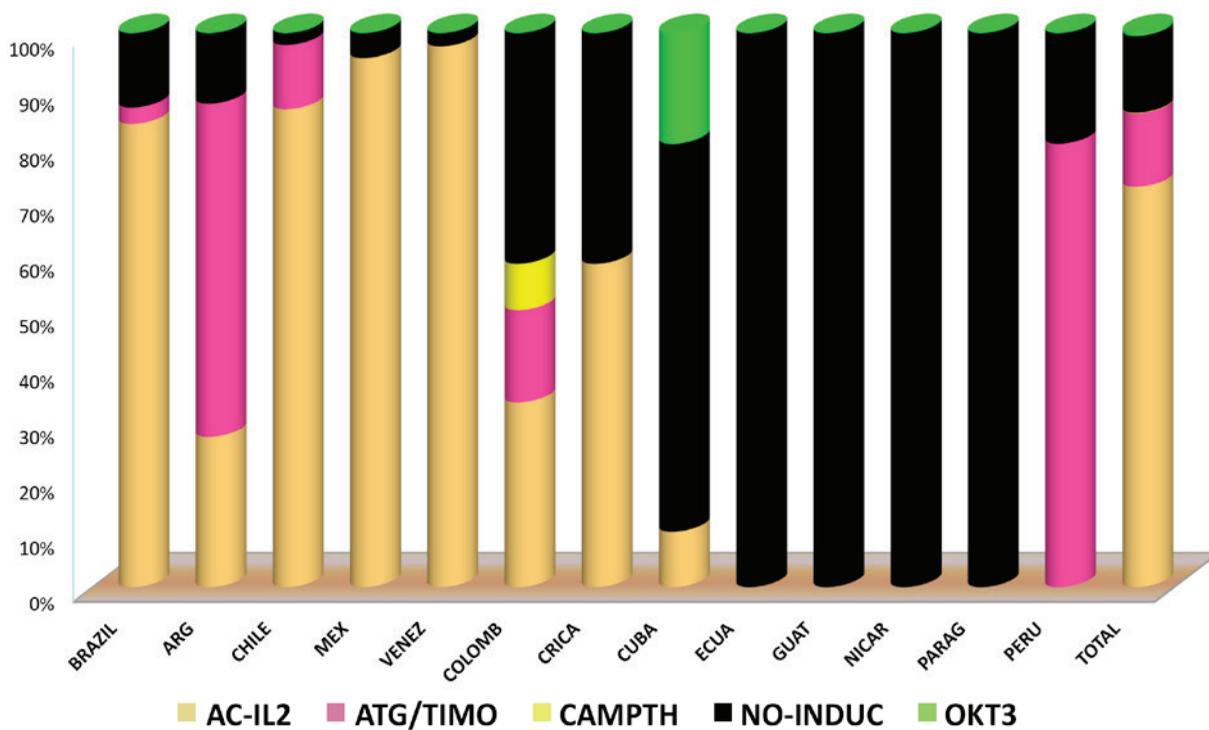
2004-2008 (primer quinquenio)



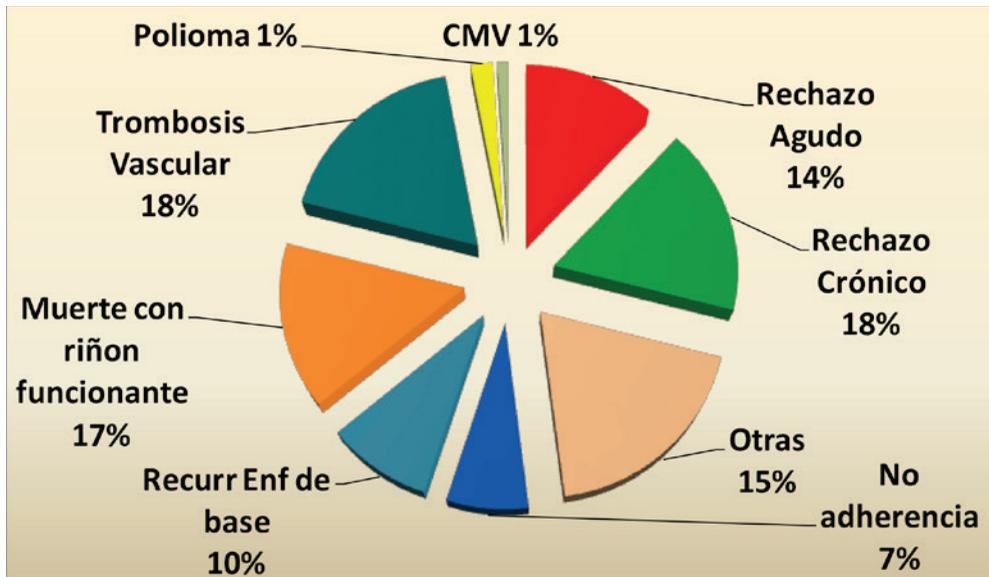
2009-2014 (segundo quinquenio)



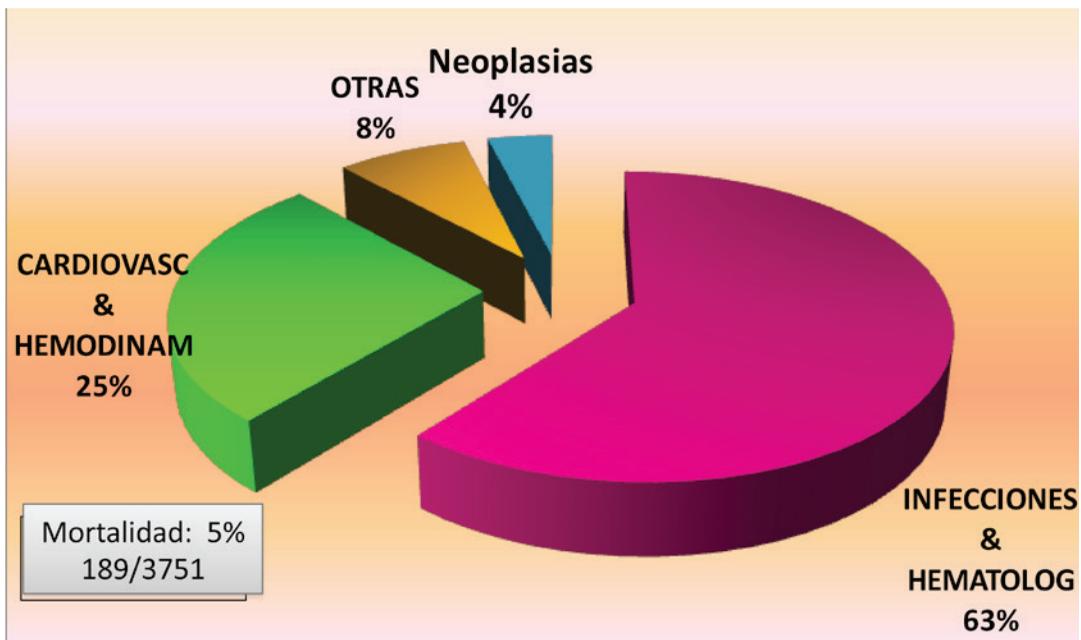
INMUNOSUPRESIÓN: TERAPIA DE INDUCCIÓN POR PAÍSES



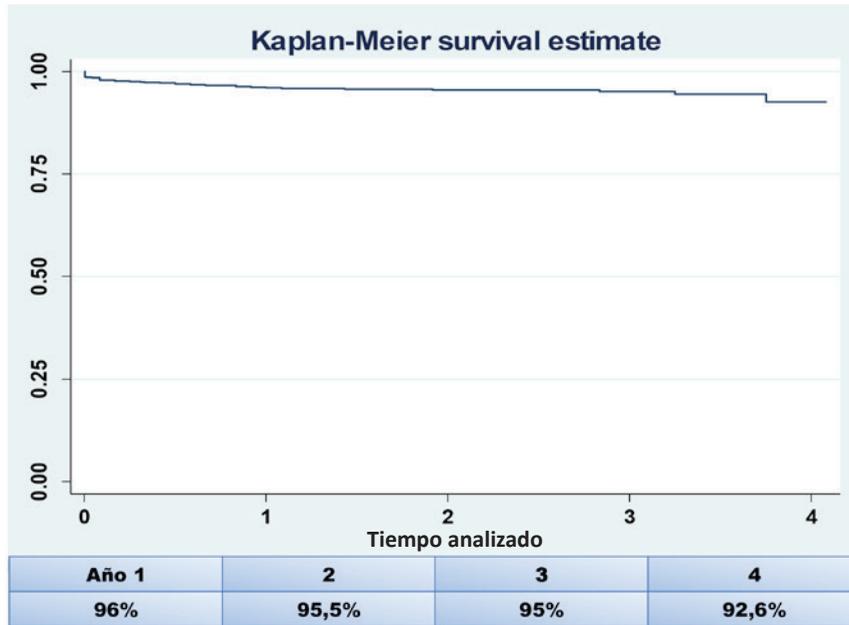
PÉRDIDA DEL INJERTO Y CAUSAS: 652/3751 (17,4%)



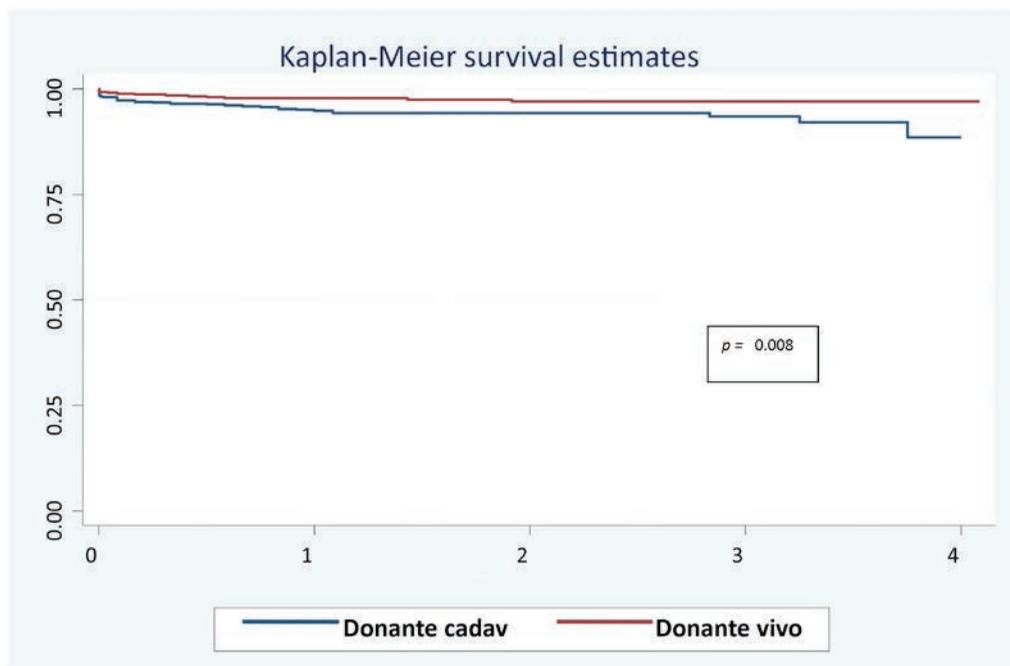
CAUSAS DE MORTALIDAD REGISTRADA



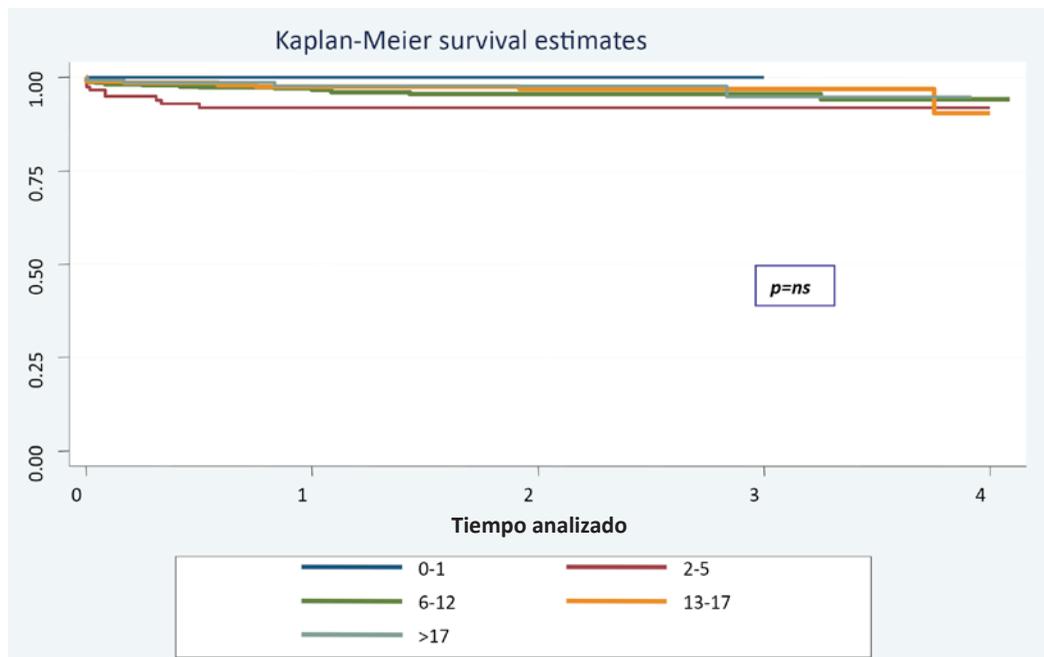
SOBREVIDA ACTUARIAL DE PACIENTES (2014-12)



SOBREVIDA ACTUARIAL DE PACIENTES RELACIONADO CON TIPO DE DONANTE (2004-2012)



SOBREVIDA ACTUARIAL DE INJERTOS ACORDE CON LA EDAD EN AÑOS DEL RECEPTOR (2014-12)



CONCLUSIONES

- Latinoamérica ha desarrollado un Registro de Trasplante Renal Pediátrico desde 2004.
- Aproximadamente 70 Centros de 17 países han incluido datos en el Registro entre los años 2004 y 2014 y, 3751 trasplantes renales han sido analizados.
- RELATREP incluye aproximadamente 400 Tx./año
- La Sobrevida Actuarial de injertos y pacientes es similar a otros reportes y registros internacionales .
- Los datos se presentan periódicamente en instancias institucionales (ALANEPE, STALYC, IPNA, etc) ó se publican en revistas internacionales
- El Registro está siendo optimizado electrónicamente a través de www.alanepe.org

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La revista *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* publica revisiones de temas pediátricos. Los artículos serán revisados por el Comité Editorial.

Los trabajos deben estar enmarcados en los requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidas por el International Committee of Medical Journal Editors (Annals of Internal Medicine 1997;126:36-47/www.icmje.org).

El orden de publicación de los mismos queda al criterio del Comité Editorial, el que se reserva el derecho a aceptar o rechazar artículos por razones técnicas o científicas, así como de sugerir o efectuar reducciones o modificaciones del texto o del material gráfico.

Los autores deberán enviar un original del trabajo en el procesador de palabras Word. No se establece un máximo en el número de páginas para revisiones, pero será acordado con los editores. Se establece en dos páginas el máximo para notas o cartas al editor. El formato de envío será en letra Time New Roman, cuerpo 12, a doble espacio.

La página inicial, separable del resto y no numerada deberá contener:

- a. **Título del artículo:** que debe dar una idea exacta del contenido del trabajo.
- b. **Autores:** el primer apellido y la inicial del segundo y del/los nombres, el título profesional o grado académico y el lugar de trabajo de cada uno de ellos.
- c. **Resumen del trabajo:** inferior a las 150 palabras.
- d. **El o los establecimientos o departamento donde se realizó el trabajo.**

- Las tablas y las figuras deben presentarse en hojas separadas del texto, indicando en éste la posición aproximada que les corresponde.

- Las ilustraciones se clasificarán como figuras y se enviarán en el formato digital, idealmente extensión .jpg en alta resolución (superior a 150 dpi), pudiendo agregar copias fotográficas en blanco y negro o color, preferentemente de 12 a 17 cm de tamaño (sin exceder 20 x 24 cm).
- Las leyendas correspondientes a las figuras deben estar numeradas y se presentarán en hoja separada.
- Los cuadros o tablas, se enviarán en una hoja separada, debidamente numerada en el orden de aparición del texto, en el cual se señalará su ubicación aproximada.

Las **referencias bibliográficas** deberán enumerarse en el orden en que aparecen citadas en el texto.

Se presentarán al final del texto y cada referencia debe especificar:

- a. Apellido de los autores seguido de la primera inicial del nombre, separando los autores con una coma, hasta un máximo de 6 autores; si son más de seis, colocar los tres primeros y la expresión *et al.*
- b. Título del trabajo.
- c. Nombre de la revista abreviado de acuerdo al Index-Medicus (año) (punto y coma).
- d. Volumen (dos puntos), página inicial y final de texto.

Por ejemplo:

Pediatr Infect Dis J 2005;24(3):265-266.

Para **cita de libros** deben señalarse: autor (es), nombre del capítulo citado, nombre del autor (es) del libro, nombre del libro, edición, ciudad en que fue publicado, editorial, año: página inicial-final.

Por ejemplo:

Wyllie R, Hyams JS. *Gastroenterología Pediátrica*. En: Roger G. *Fisiología, diagnóstico y tratamiento*. 2a Edición. Buenos Aires: Interamericana. 1999: 115-117.



17th Congress
of the
**International
Pediatric
Nephrology
Association**

**from September
20 to 24, 2016**



Iguaçu, Brazil

www.ipna2016.com



Iguaçu Waterfalls

One of the World 7 Wonders of Nature



Santiago, Enero 2016

Sr. Dr. Ramón Exeni
Editor Jefe
Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)

Estimado Dr. Exeni

Por la presente deseamos compartir la noticia respecto a que la Rama de Nefrología Pediátrica de la Sociedad Chilena de Pediatría, se encuentra organizando el Congreso de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica ALANEPE, para el año próximo.

Actualmente ALANEPE reúne a los pediatras nefrólogos de Latinoamérica, agrupados en 3 regiones. La región 1, compuesta por México, Guatemala, El Salvador, Costa Rica, Nicaragua, Haití, Honduras, Panamá, Islas del Caribe, Cuba, República Dominicana y Puerto Rico; la región 2, correspondiendo a Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, y Bolivia; y la región 3, compuesta por Chile, Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay.

Dicho encuentro se realizará nuevamente en nuestro país, 25 años después del primer evento, en el Centro de Eventos del Hotel Marriott Santiago, los días 30 de agosto al 02 de septiembre de 2017, y esperamos contar con la asistencia de más de 500 profesionales médicos de la especialidad de toda Latinoamérica.

El Directorio de nuestra Rama ha iniciado ya las acciones destinadas a organizar un evento científico de excelencia, que refleje el desarrollo y la importancia que esta especialidad ha alcanzado en la región de Latinoamérica.

Para ello es indispensable contar con la participación de todos los especialistas que han distinguido a la Nefrología desde el punto de vista científico y organizacional, razón por la cual deseamos invitar a cada uno de nuestros colegas de Latinoamérica, a contribuir con su experiencia, su trabajo, su asistencia y su solidaridad al éxito del Congreso ALANEPE 2017.

Desde ya, reservemos todos la fecha indicada.

Los esperamos en la ciudad de Santiago.

Nos preocuparemos de que además de un Congreso del más alto nivel profesional, tengan Uds. las mejores montañas blancas para esquiar, las mejores playas para descansar, las mejores canchas de golf para practicar, el más bello desierto florido al norte del país, los más hermosos y agrestes glaciares del Sur del mundo, y las mejores comidas para saborear, todo ello para unos días llenos de camaradería y de ciencia para reunir a toda Latinoamérica en torno a las Nefrología Pediátrica.

Les saluda con un abrazo,

Dr. Francisco Cano,
por Rama de Nefrología Pediátrica,
Sociedad Chilena de Pediatría,
ALANEPE 2017

FICHA DE INSCRIPCIÓN PARA ASOCIARSE A ALANEPE

Les rogáramos llenar esta solicitud y enviarla por mail a aquellos que nunca enviaron sus datos para cumplir requerimientos legales de la Asociación



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

FICHA DE INSCRIPCIÓN

Apellidos

Nombres

Fecha de Nacimiento: Estado civil:

Domicilio: Calle

Ciudad: Código Postal: País:

Domicilio Postal (donde desea recibir la Revista):

Telefono:..... Fax: E-mail:

1) ANTECEDENTES PROFESIONALES:

Título:

Fecha de Graduación:

Actividad profesional desde el momento de la graduación:

2) PERTENECENCIA A SOCIEDADES CIENTÍFICAS NACIONALES O INTERNACIONALES:

3) TENENCIA O NO DE TÍTULO O CERTIFICADO DE NEFRÓLOGO INFANTIL:

Fecha de emisión del título y entidad que lo otorga

4) PUBLICACIONES PRINCIPALES:

5) DEBE SER PRESENTADO POR DOS SOCIOS DE ALANEPE

Nombre y Apellido del Socio: Lugar y Fecha:

Nombre y Apellido del Socio:

Enviar por e-mail a: rexeni@pccp.com.ar

No se pretende que la información entre dentro del espacio de la ficha.
Se sugiere ir desarrollando la información con el espacio que se necesite.



Autraxil[®]

Clorhidrato de Cinacalcet

NUEVO PARADIGMA EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

-  **Disminuye la secreción y la síntesis de hormona paratiroidea (PTH).**

-  **Reduce la proliferación de células paratiroideas.**

-  **Favorece el control de los niveles de calcio y fósforo en sangre.**

-  **Disminuye las calcificaciones vasculares**

-  **Reduce el riesgo de paratiroidectomía**



30 comprimidos recubiertos de 30 y 60 mg



SIDUS



GRINSIL

CLAVULANICO DUO

AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO

En infecciones de la práctica diaria



GRINSIL® CLAVULÁNICO DÚO
Susp. 400 mg x 70 ml

GRINSIL® CLAVULÁNICO
Susp. 250 y 500 mg x 90 ml

GRINSIL®
Susp. 250 y 500 mg x 90 y 120 ml

GRINSIL® DÚO
Susp. 750 mg x 70 ml



 **Argentia**

www.argentia.com.ar