

TRASPLANTE RENAL EN NIÑOS EN VENEZUELA: EXPERIENCIA Y RESULTADOS DE 25 AÑOS

Nelson Orta Sibú, Marcos Ariza, Michelle López, Valerio Coronel.

RESUMEN:

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es reportar los resultados de la experiencia nacional en trasplante renal en niños en Venezuela durante 25 años

Métodos: Se incluyeron 268 pacientes portadores de Enfermedad Renal Crónica (ERC) de etiología diversa, quienes recibieron 275 trasplantes renales durante el periodo 1982-2005 en los centros de trasplante renal pediátrico de Venezuela. Se analizaron los protocolos de tratamiento utilizados en las distintas fases, el origen de los injertos, la frecuencia de rechazo, las causas de mortalidad y la sobrevida actuarial de los pacientes y de los injertos.

Resultados: Promedio de edad de los pacientes, $11,1 \pm 7,3$ años. 70% de los injertos fueron de donante cadavérico y 30% de donante vivo relacionado. Causas de mortalidad: infecciones graves 34%, alteraciones hemodinámicas y cardiovasculares 22%, complicaciones metabólicas 17%, complicaciones hematológicas 12% y otras 8%. Causas de pérdida de injertos: rechazo crónico 60%, trombosis de vasos renales 20%, reproducción de la enfermedad original en el riñón trasplantado 13% y necrosis tubular aguda 7%. La sobrevida actuarial de los pacientes fue de 98% a los 6 meses, 98% al año, 90% a los 3 años y 85% a los 5 años. No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar la sobrevida de pacientes receptores de riñón de cadáver con receptores de donante vivo ($p > 0.05$). La sobrevida actuarial de los injertos fue 97% a los 6 meses, 90% al año, 80% a los 3 años y 70% a los 5 años.

Conclusión: Nuestros resultados confirman la validez de los programas de trasplante renal para la rehabilitación del niño portador de ERC en nuestro medio, con porcentajes de sobrevida actuarial satisfactorios. **Arch Venez Pueric Pediatr 2007; 70 (2): 53 - 58**

Palabras Clave: Trasplante renal, enfermedad renal crónica, rehabilitación en uremia

SUMMARY:

Objective: The objective of the present paper is to report the results of the national experience in pediatric renal transplantation in Venezuela during the last 25 years.

Methods: 268 patients with end-stage renal disease whom received 275 renal transplants during the period 1982-2005 were included. Treatment protocols, graft origins, rejection frequency, mortality causes and patient and graft survival were analyzed.

Results: Mean age was 11.1 ± 7.3 years. 70% of the grafted kidneys were obtained from cadaveric donors and 30% from alive related donors. The mortality causes were: Severe infections 34%, hemodynamic and cardiovascular complications 22%, metabolic complications 17%, hematological complications 12% and other causes 8%. The causes of graft lost were: chronic rejection 60%, thrombosis of renal vessels 20%, recurrence of the primary renal disease in the graft 13%, and acute tubular necrosis 7%. The actuarial survival of patients was: 98% at 6 months, 98% at 1 year, 90% at 3 years and 85% at 5 years. There was no significant difference between patients with live donor's transplants and patients with cadaveric kidneys ($p > 0.05$). The actuarial survival of grafts (1st transplants) was: 97% at 6 months, 90% at one year, 80% at 3 years and 70% at 5 years.

Conclusion: These results confirm the validity of kidney transplantation programs for the rehabilitation of the uremic child in Venezuela, with satisfactory actuarial survival. **Arch Venez Pueric Pediatr 2007; 70 (2): 53 - 58**

Key Words: Kidney transplant, renal transplant, chronic renal disease, rehabilitation in uremia.

- (-) Hospital "JM De Los Rios" (Caracas): Marcos Ariza, Michelle López, Milagros Bosque, Belén Arteaga, Jacinta Quesada, Carolina Artilles, Nahem Seguías, Homero Sivira, Elizabeth Montoya, Hermes Pérez, José Briceño, Wendy Serrano, Orangel Troconis, Gabriel Calles, Luis González S, Edgar Sahnkow, Alberto Rotundo*.
 - (-) Hospital "Jorge Lizarraga" (Valencia): Nelson Orta Sibú, Patricia Zibaoui, Valerio Coronel, Elsa Lara, Luis F Domínguez, Carolina Peralta, Rafael Scovino, Juan C Moriyon, Víctor Sanna, Paúl Escovar, Manuel Rey, Juan R López, Rafael Cuervo, Abelardo Yépez, Francisco García, José Luis García Sanz, Pablo Sánchez, Miguel González C, José L García-Zozaya*.
 - (-) Hospital Militar "Carlos Arvelo" (Caracas): Violeta Silva, María Colina, David Arana Castro, David Arana García, Juan Carlos Cordova, Robert DeAndrade
 - (-) Hospital Universitario (Maracaibo): Roberto Valbuena, José Pimienta, Francisco Socorro, Próspera Semprún, Armando Ruiz, Aday Paredes, Giacobelly Corrado, Hildemaro Gutiérrez, Georgina Medina, Bernardo Rodríguez Iturbe, Nemesio Terán, Jesús Fernández, Jorge Vera, Luis Flores, Livio Cuenca Pérez*, Luis Barboza*
- (*) In memoriam

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es la modalidad terapéutica más aceptada como tratamiento sustitutivo en niños portadores de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en etapa terminal (ERCT) (1-6).

En países desarrollados este tratamiento se ha realizado de manera sistemática por más de cuatro décadas con resultados satisfactorios y con sobrevida actuarial de pacientes e injertos similar a lo observado en pacientes adultos. Gracias a los avances en las áreas de la tecnología y de la inmunosupresión, la sobrevida ha mejorado significativamente, y aún más durante las últimas décadas (7-12).

Con el fin de analizar, evaluar y perfeccionar el manejo del paciente pediátrico con trasplante renal, se llevan a cabo en Europa y América, una serie de estudios colaborativos que permiten recabar información de un número importante de pacientes. Por ejemplo, en 1987 se creó el Estudio

Cooperativo Norteamericano de Trasplante Renal Pediátrico (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study –NAPRTCS–), el cual recopila actualmente información proveniente de más de 100 centros, fundamentalmente de Canadá, Estados Unidos, México y Costa Rica, y cuyos últimos reportes anuales incluyen el seguimiento de un número muy importante de trasplantes pediátricos. Este registro constituye una información valiosa y útil, ya que muestra los resultados de los programas en diversas variables, permitiendo determinar la morbimortalidad e identificar factores que inciden en la sobrevida del injerto y de los pacientes; todo ello ha contribuido notablemente al desarrollo y mejoramiento de los programas de trasplante renal en muchos países (13-19). En el ámbito geográfico nuestro, recientemente la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE) ha iniciado un registro de este tipo de pacientes en la región y su último reporte muestra resultados satisfactorios, similares a los de otras regiones del mundo (20).

En edades pediátricas se ha demostrado que el trasplante renal ofrece una serie de ventajas sobre las otras formas de tratamiento substitutivo, particularmente los procedimientos dialíticos, siendo uno de los parámetros más importantes el relacionado con el crecimiento y desarrollo corporal del niño. Es así como, está demostrado, que el paciente pediátrico trasplantado renal tiene una mejor ganancia de talla y peso comparado con lo observado en otras modalidades de tratamiento substitutivo, tales como la Hemodiálisis (HD) y la Diálisis Peritoneal Ambulatoria (DPA). Esto, además de mejorar sustancialmente la calidad de vida del paciente, hace posible la incorporación del niño a la vida rutinaria con menor componente psicológico negativo y permite una rehabilitación integral del niño con ERC (5,21-24)

Fundamentalmente por estas razones se prefiere incluir precozmente al niño portador de Enfermedad Renal Crónica Terminal en programas de trasplante renal y, para dar apoyo a ello, en varios países, incluyendo Venezuela, se han establecido pautas que dan prioridad en cuando a donación de órganos para trasplante renal a los pacientes pediátricos que ameriten el procedimiento. (25-27)

Reportes sobre evaluación de programas de trasplante renal en niños, con resultados a largo plazo en países en “vías de desarrollo” son relativamente escasos (28-30). Por ello es pertinente informar los resultados obtenidos en países como el nuestro, con la finalidad de evaluar los resultados e implementar medidas conducentes a mejorar cada vez más los programas.

En comunicaciones previas hemos informado sobre la epidemiología, clínica y otros aspectos de la ERC en niños en Venezuela, así como los resultados preliminares de los programas de trasplante renal en Venezuela durante los primeros siete años. (31-34). Con el presente trabajo reportamos los resultados de la experiencia nacional en trasplante

renal en niños durante 25 años en Venezuela, conjugando toda la casuística pediátrica nacional y realizando la evaluación de los programas de los hospitales que llevan a cabo este tipo de actividad en nuestro país, a saber: Hospital de Niños “JM de los Ríos” –HJMR– (Caracas), Hospital de Niños “Jorge Lizarraga” de Valencia –HNV–(Ciudad Hospitalaria de Valencia), Hospital Militar “Carlos Arvelo”-HMCA- (Caracas) y Hospital Universitario - HUM - (Maracaibo).

MÉTODOS

Se incluyeron en el presente estudio, un total de 268 pacientes portadores de ERC de etiología diversa, quienes recibieron 275 trasplantes renales en los servicios de Nefrología y Trasplante Renal Pediátrico de los centros hospitalarios mencionados anteriormente: HJMR 183, HNV 61, HMCA 21, HUM 10 durante el periodo 1982-2006.

Los pacientes fueron sometidos a trasplante renal de acuerdo al protocolo convencional, el cual ha sido modificado a lo largo de los años de acuerdo a los avances tecnológicos y exámenes paraclínicos introducidos progresivamente en la práctica clínica diaria, tales como evaluación inmunológica, estudios de infectología e imagenología. (25, 35,36).

En la primera fase de los programas, la inmunosupresión consistió en la administración de terapia doble con Prednisona y Azatioprina (1982-88); a partir de 1988 se adicionó al tratamiento la Cyclosporina A (convirtiéndose así en terapia triple durante 1988-1996). En la última década, con la aparición del importante arsenal terapéutico disponible en la actualidad en esta materia, se ha adicionado el uso de anticuerpos monoclonales como inductores de la inmunosupresión, y otros agentes tales como los micofenolatos, bloqueantes Tor y otros agentes inhibidores de la calcineurina; ello ha permitido una reducción importante de las dosis de corticosteroides usadas en la primera y segunda fase de los programas. En la actualidad el tratamiento es individualizado. (7, 10, 11, 14, 17, 36-41).

En relación al origen de los injertos, 84 riñones (30%) fueron obtenidos de donante vivo relacionado (padres, hermanos), y 191 riñones (70%) de donantes cadavéricos.

RESULTADOS

El rango de edad de los pacientes fue de 3.8 a 20 años, con X: 11.1 ± 7.3 ; distribuidos de la siguiente manera por grupos etarios: menores de 5 años: 8 casos (2 %), de 5 a 10 años: 56 casos (21%), de 10 a 15 años 134 casos (50 %) y mayores de 15 años 77 casos (28%). De este universo correspondieron al sexo femenino 140 pacientes (52%) y 135 (48%) al masculino.

La etiología de la enfermedad renal en los 268 pacientes se describe en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Etiología de la enfermedad renal crónica

Etiología de la ERC	N° de casos	%
Glomerulopatías	102	38
Uropatías	96	36
Hipoplasia/Displasia Renal	30	11
Enf. heredofamiliares	14	5
Enf sistémicas (HUS, LES, etc.)	8	3
Nefritis tubulointerstial	7	3
Enfermedades metabólicas	6	2
Causas desconocidas	5	2
Total	268	100

Del universo de pacientes incluidos en el presente estudio, 260 recibieron un primer injerto, 12 fueron sometidos a un segundo trasplante y 3 a un tercer trasplante, para un total de 275 trasplantes renales en 25 años. En relación a episodios de rechazo agudo la frecuencia fue 0.7 episodios/paciente.

Cuadro 2. Causas de mortalidad

Causa de mortalidad	N° de casos	%
Infecciones sistémicas	29	34
Complicaciones cardiovasculares	24	29
Complicaciones metabólicas/Uremia	14	17
Complicaciones hematológicas	10	12
Enfermedades malignas	3	4
Infecciones virales	2	2
Otras causas	2	2
Total	84	100

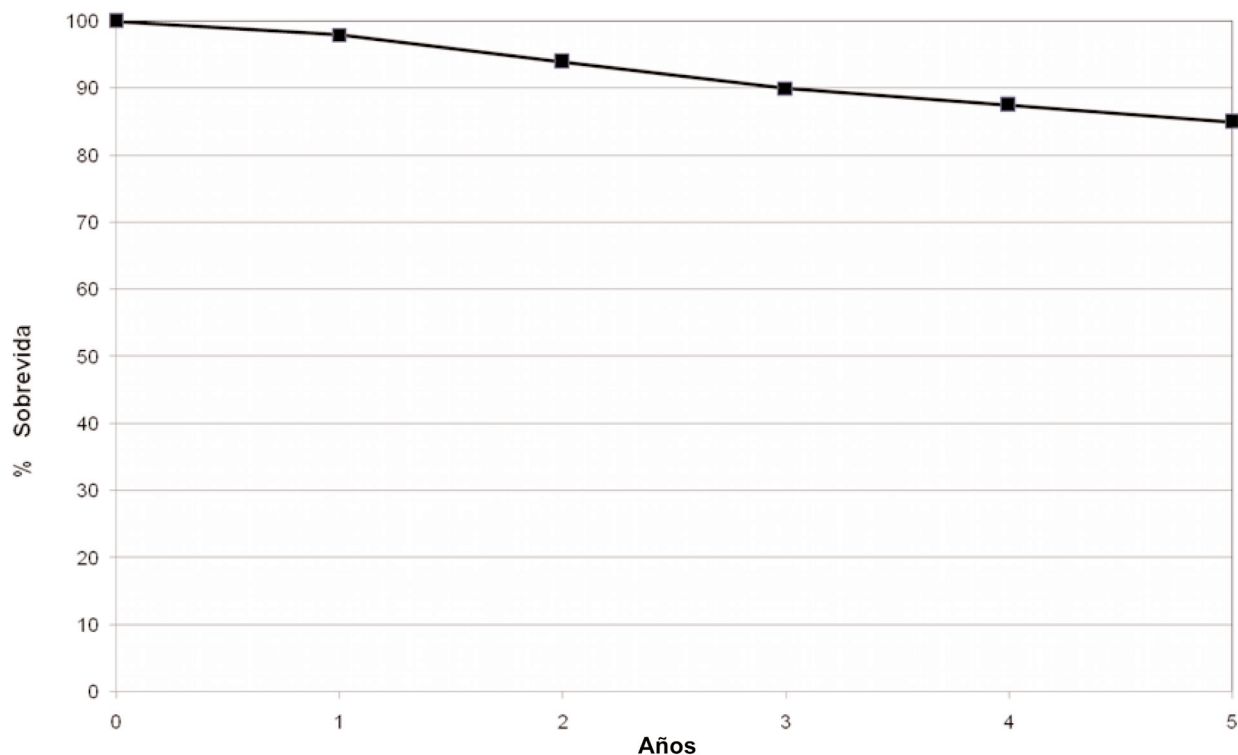


Figura 1: Trasplante renal en niños en Venezuela 1982-2006
Sobrevida actuarial total de los pacientes

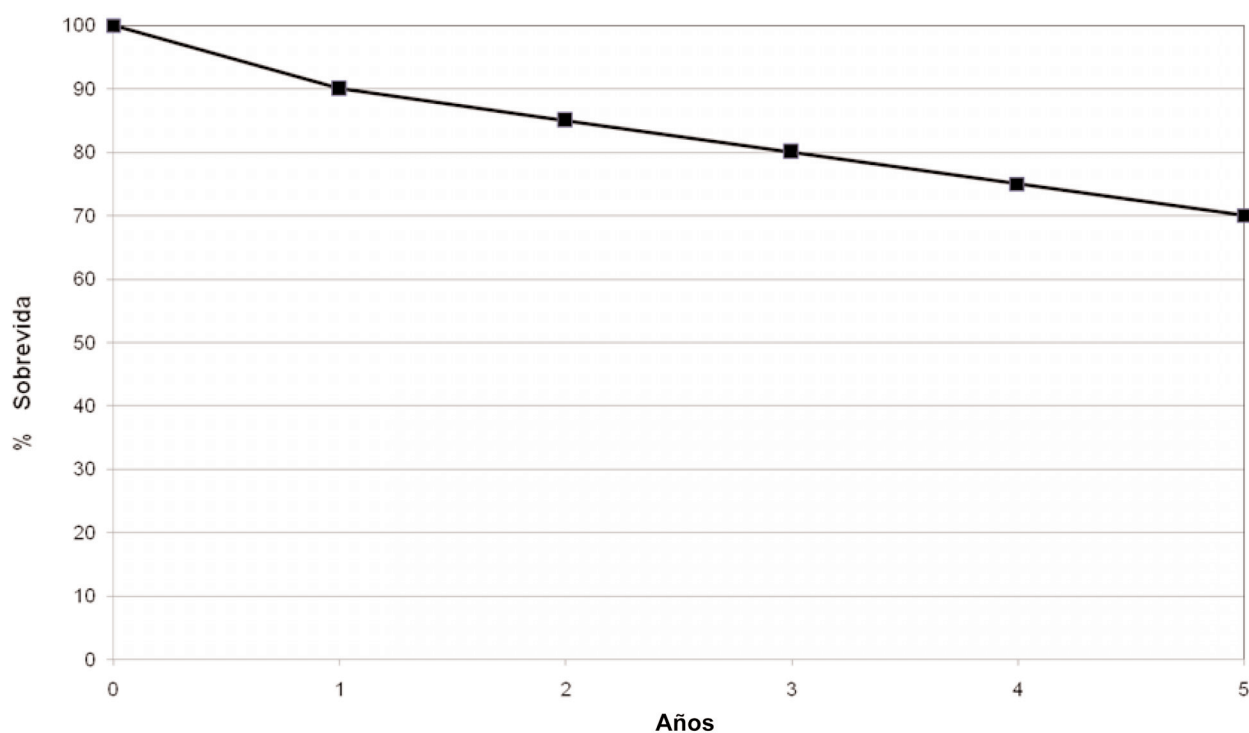


Figura 2: Trasplante Renal en Niños en Venezuela 1982-2006
Sobrevida Actuarial de los Injertos

La sobrevida actuarial de los pacientes e injertos calculada por el método de Kaplan-Mier arrojó los siguientes resultados: sobrevida actuarial total pacientes con trasplante de donante vivo relacionado + pacientes con trasplante de cadáver: 98% a los 6 meses, 98% al año, 90% a los 3 años y 85 % a los 5 años. (figura 1).

Del total de 268 pacientes trasplantados en 25 años, 84 han fallecido a lo largo del periodo de seguimiento. Las causas de mortalidad se describen en el cuadro 2.

La sobrevida actuarial de los injertos fue la siguiente: sobrevida actuarial total injertos (riñones de donante vivo + riñones de cadáver): 97 % a los 6 meses, 90% al año, 80% a los 3 años y 70% a los 5 años. (figura 2)

Las causas de pérdida de injertos fueron: rechazo crónico 60%, trombosis de vasos renales 20%, reproducción de la enfermedad original del paciente en el riñón trasplantado 13% (glomeruloesclerosis segmentaria y focal, síndrome hemolítico urémico y oxalosis), y necrosis tubular aguda irreversible 7%.

DISCUSIÓN

La ERC en niños constituye una patología con una incidencia en nuestro medio de aproximadamente 4-7 casos nuevos/millón de habitantes/año, similar a lo reportado en otras latitudes (28, 32, 33, 42-51). La forma de presentación de esta condición en nuestro medio está relacionada fundamentalmente

con manifestaciones tales como: retardo del crecimiento, anemia e hipertensión arterial y otras manifestaciones clásicamente descritas en la literatura médica pediátrica (20, 42, 46-49).

En la actualidad se considera que el trasplante renal es la mejor modalidad terapéutica para el manejo de la enfermedad renal crónica terminal en niños, sobre todo por aspectos relacionados con el desarrollo pondoestatural, maduración sexual, desarrollo psico-social y escolaridad, y es por ello que este tipo de procedimiento se ha incrementado en nuestro medio, de forma similar a lo observado en todo el mundo (5,8,13,17,19,21,23,24,50-53).

El hecho de que el mayor porcentaje de pacientes recibió trasplante utilizando riñones obtenidos de donantes cadavéricos (70 %) y el resto de donante vivo relacionado, significa una mejoría en cuanto a los programas de trasplante en niños, por cuanto en la primera fase de los mismos la mayoría de los pacientes eran trasplantados con injertos de donante vivo (32). Esto podría deberse a que, así como está ocurriendo en otros países, se les ha otorgado prioridad a los niños en la asignación de órganos para trasplante provenientes de donantes fallecidos (25,16,27).

Por otra parte, es pertinente resaltar que durante la última década se ha incrementado globalmente de manera sustancial el número de trasplantes realizados en nuestro medio, por lo

acotado anteriormente, y por un mayor desarrollo de los programas en sí mismos, lo cual está traducido en las siguientes cifras: promedio de trasplantes en 25 años, 11 Trasplantes/año; 85 (35%) durante los primeros 12 años y 157 (65%) en los últimos 13 años (76 en el último trienio) y aproximadamente 25 trasplantes/año durante el período 2004-06.

El análisis de la sobrevida actuarial de nuestros pacientes e injertos muestra resultados satisfactorios. Los porcentajes de sobrevida se encuentran sólo muy ligeramente por debajo de los reportados en países desarrollados (3,13,14,19,54). Consideramos que estas cifras son excelentes para un país con las características del nuestro en cuanto a organización social, organización en materia de salud, infraestructura hospitalaria y otros aspectos.

Las causas de mortalidad en 84 niños estuvieron relacionadas en la mayoría de los casos con procesos infecciosos con coagulación intravascular diseminada y otros trastornos hematológicos, en concordancia con lo reportado en la literatura. La mayoría de estos procesos fueron ocasionados fundamentalmente por la inmunosupresión a la cual son habitualmente sometidos este tipo de pacientes. En los últimos años hemos observado un discreto descenso de la incidencia de procesos infecciosos graves en estos pacientes, posiblemente debido a que en la primera fase de los programas, la terapia esteroidea era suministrada, por necesidad, a elevadas dosis, o en asociación con otros medicamentos inmunosupresores con efectos colaterales severos. Estas observaciones concuerdan con lo reportado en la literatura internacional (3,13-19). Otras causas de mortalidad estuvieron relacionadas con alteraciones cardiovasculares o metabólicas de diversa índole, similar a lo observado en otras series (55-60).

Las causas de pérdida del injerto en nuestra casuística incluyeron en primer término rechazo crónico, documentado en la mayoría de los casos por biopsia renal percutánea. Otras causas de pérdida de injertos incluyeron trombosis de arterial renal, complicación poco frecuente pero observada en nuestra serie así como en otras, con mayor incidencia en niños de corta edad (menores de 5 años) y con escaso desarrollo pondoestatural (4, 21,56-60).

La incidencia de episodios de rechazo agudo fue de 0.7 episodios/paciente. Estos pacientes recibieron tratamiento convencional, fundamentalmente a base de corticosteroides en pulsos (metilprednisolona IV), terapia convencional utilizada universalmente (61-63). La reproducción de enfermedad original en el riñón trasplantado ocurrió en 14 casos; las más frecuentes fueron: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, síndrome hemolítico urémico y oxalosis, lo cual concuerda con otros reportes internacionales (4, 9,29).

El presente trabajo constituye la revisión de la casuística nacional global con un número importante de pacientes pediátricos trasplantados de riñón, durante 25 años en Venezuela. En el mismo se evalúan los programas de trasplante en niños en nuestro medio; representa una de las casuísticas internacionales más importantes y una de las pocas existentes en Latinoamérica. Los resultados son satis-

factorios y confirman la validez de los programas de trasplante renal en niños en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children. *NAPRTCS. Pediatr Nephrol* 2003; 18 (8): 796-804.
2. Lewy JE. Treatment of children in the U.S. with end stage renal disease. *Med Arch* 2001; 55 (4): 201-2.
3. Dharnidharka V R. Pediatric Kidney Transplantation literature review 2006. *Pediatric Transplantation* 2007 11 (4): 354-365.
4. Luque Gálvez MP, Peri Cusi L, Corral Molina JM. Generalidades del trasplante renal pediátrico. *Arch. Esp. Urol.* 2005; 55: 6-13
5. Fine RN: Renal transplantation for children: the only realistic choice. *Kidney Int* 1985; 28: S-15.
6. Fine R, Tejani A. Renal transplantation in children. *Nephron* 1987; 47: 81-7.
7. Ams WA, Citterio F, Campistol JM. "Old-for-old- new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007 22: 336-341
8. Morel P, Almond PS, Matas AJ, Long-term quality of life after kidney transplantation in childhood. *Transplantation* 1991; 52: 47-53.
9. Potter DE, Najarian J, Belzer F, Holliday MA, Horns G, Salvatierra O. Long term results of renal transplantation in children. *Kidney Int* 1991; 40: 752-6.
10. Sollinger H. For the US Renal Transplant Mycophenolate Study Group. MMF for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 225-32.
11. Vester U, Kranz B, Testa G, Malago M, Beelen D, Broelsch C, Hoyer P. Efficacy and tolerability of interleukin-2 receptor blockade with basiliximab in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2001; 5: 297-301.
12. Kahan B, Rajagopalan P, Hall M, and the US Simulec Renal study Group. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999; 67: 276-84.
13. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, Mc Donald R. Contributions of the Transplant registry. 2006 Annual report NAPRTCS. *Pediatric Transplantation* 2007; 11 (4): 366-373.
14. Dharnidharka V R. Renal Transplantation: the Present and the Future. *Indian J of Pediatr* 2005 72: 785-88.
15. Broyer M, Ehrlich J, Jones E, Selwood N. Five year survival of kidney transplantation in children: Data from the European (EDTA-ERA) Registry. *Kidney Int* 1993; 44 (Suppl 43):22-5.
16. Waradley BA, Hebert D, Sullivan EK, Alexander SR, Tejani A. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 49-64.
17. Ettenger RB. Children are different: the challenges of pediatric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 668-72.
18. Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kid Dis* 2006; 47:4; Supp2: 3-21.
19. Van der Heijden BJ, Van Dijk P, Verrier-Jones K. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (2): 213-21.
20. Goulart P, Pestana J, Garcia-Druck C, Bettencourt V, Delucchi A, Lillo AM et al. (ALANEPE). Latin American Pediatric Renal Transplant Registry 2004-2005 Report. *Pediatric Transplantation* 2007; 11, S1: 35.
21. David-Neto E: Trasplante Renal en el Receptor Pediátrico. En: Manual de Trasplante Renal. Noroña I y col. Eds. Ed Manole. Brasil 2007.
22. Fine RN, Ettenger R. Renal transplantation in children. En:

- Morris PJ editor. *Kidney Transplantation*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 412-459.
23. Brownridge G, Fielding D: Psychosocial adjustment to end-stage renal failure: comparing haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 612-6.
 24. Hsu DT. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 416-421.
 25. Protocolo para Trasplante Renal en Adultos y Niños. Pautas de la Dirección Nacional de Trasplante de Órganos y Tejidos. MSDS/ONTV. Venezuela 2005.
 26. Milanés CL, Orta N, Fargier B. La Bioética en la Práctica Nefrológica. *Rev Nefrología Venezolana* 2004; 6: 44-50.
 27. Milanés C, Carlini R, Pernalette N, Bellorin E, Amair P, Campos RM y col. Programa Nacional de Salud Renal. *Act 2006. Rev Nefrología Ven* 2006; .8 (2): 2-14
 28. Lagomarsino E, Valenzuela A, Cavagnaro F, Solar E. Chronic Renal Failure in Pediatrics. Chilean survey. *Pediatr Nephrol* 1999 13:4; 288-91.
 29. Delucchi A, Rodriguez E, Cano F, Wolff E. Focal segmental glomerulosclerosis relapse after transplantation: treatment with high cyclosporine doses and a short plasmapheresis course. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 786-87.
 30. Cano F, Rosati P, Pinto V, Quiero X, Lagos E Delucchi A y col. Trasplante renal en pediatría, una década de experiencia multicéntrica. *Rev. Chil Pediatr* 2001; 72 (6): 504-505.
 31. Orta N, Scovino R, González M, Domínguez L, Téllez R, González B y col. Insuficiencia Renal Crónica: 1er Programa Nacional de Diálisis y Trasplante Renal en Pacientes Pediátricos. *Arch Ven Puer y Ped* 1984; 47: 71-81.
 - 31a. Orta N, Scovino R, Domínguez L, Téllez, Polanco N. Características de la Insuficiencia Renal Crónica en Niños Venezolanos. *Arch Ven Puer y Ped* 1985; 48: 100-106.
 32. Orta N, Cuervo C, Scovino R, Bosque M, Domínguez L, Quesada J y col. Trasplante Renal en Niños en Venezuela 1982 -89. *Arch Ven Puer y Ped* 1991; 54: 49-55.
 33. Orta N, Mendilharzu F, De la Cruz J, Multicentric Survey of End Stage Renal Disease in Children in Latinamerican Countries. *Ped Nephrol* 1992; 6 S-13: 4C
 34. Orta N, Cuervo C, Scovino R, Seguias N, Roberti E, Domínguez L y col. Insuficiencia Renal Crónica en Niños en Venezuela: Resultados de diez años de estudio y seguimiento. *Arch Ven Puer y Ped* 1991; 54 (2): 63-69.
 35. González M, García J, Bonnet A, Scovino R. Orta N. Protocolo para Trasplante Renal. *Act Médicas: Anales Col Med. Carab* 1979; 9 (1-3): 107-29.
 36. Matas AJ, Chavers BM, Nevins TE, Mauer SM, Kashtan CE, Cook M, Najarian JS. Recipient evaluation, preparation and care in pediatric transplantation: The University of Minnesota protocols. *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl. 53): 99-102.
 37. Ettenger R, Rosenthal J, Marik J. Improved cadaver renal transplant outcome in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:137-42.
 38. Ettenger R, Cohen A, Nast C, Moulton L, Marik J, Gales B. Mycophenolate Mophetil as maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Transplantation Proc* 1997 29: 340-1.
 39. European MMF Cooperative Study Group. Placebo controlled study of MMF combined with Cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345:1321-25.
 40. Danovitch G. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. *Handbook of Kidney Transp*. 2000 Ed. Little Browns and Co. Boston. NY. 2nd Ed. 55-59.
 41. Nahan B, Moore R, Amlot P, Scmidth A, Abeywickrama K, Soullillou J and the CHIB 201 International Study Group. Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350: 1193-8.
 42. Orta N. Aspectos Epidemiológicos de Insuficiencia Renal Crónica en Países Latinoamericanos. *Arch Venez Puer y Pediatr* 1999; 62. S 2.
 43. Orta N, Dominguez L, Scovino R. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: A valid alternative for rehabilitation of uremic children in developing countries. *Pediatr Nephrol* 2000; 50 S: 9.
 44. Orta N. End Stage renal disease in Children in developing countries. *Pediatr Nephrol* 2001; 51: S1
 45. Orta N, Moriyo J (coord.) *Epidemiología de Enfermedades Renales en Niños en Venezuela*. *Arch Ven P y Ped*. 2001; 64 (2): 76-86.
 46. Orta N, López M, Moriyo J, Chávez J. Renal Diseases in Children in Venezuela. *Pediatr Nephrol* 2002 17; 7: 566-70.
 47. Orta N. Insuficiencia Renal Crónica en el Niño. En: *Pediatría Fundamental*. Ed. Disilimed- UCV. 2002.
 48. Seikaly MG, Salhab N, Gipson, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (6): 793-9.
 49. Warady BA and Chadha V. Chronic Kidney disease in children (the global perspective) *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 535-9.
 50. Mouin G. Chronic Renal Insufficiency in Children: the 2001 Annual Report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (8): 76-84.
 51. Kari JA. Chronic Renal Failure in the Western area of Saudi Arabia. *J Kidney Dis Transpl* 2006. 17: 19-24.
 52. Tejani A, Sullivan K. Long-term follow-up of growth in children post-transplantation. *Kidney Int* 1993; 44 S 43: 56-58.
 53. Lanes R, Gunzler P, Orta N, Bosque M, Scovino R, Domínguez L, y col. Incremento de la velocidad de crecimiento y en la mineralización ósea de niños con Insuficiencia Renal Crónica durante dos años de tratamiento con Hormona de Crecimiento: desaceleración marcada de su velocidad de crecimiento al descontinuar la terapia. *Endocrinología* 1997; 44 (10): 355-59.
 54. North Am Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS 2005) Annual Report 2005 NAPRTCS Adm Office. Boston. Mass.
 55. Mitsnefes MM. Cardiovascular morbidity and mortality in children with CKD in North America: lessons from the USRDS and NAPRTCS databases. *Perit Dial Int* 2005 Suppl 3: S120-2.
 56. Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, van Son W, Tegzess AM. Primary renal transplant thrombosis in children. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 140-7.
 57. Singh A, Stablein D, Tejani A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation. A special Report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1997; 63: 1263-7.
 58. Harmon WE, Stablein D, Alexander ST, Tejani A. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients- A report of The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1991; 51: 406-12.
 59. Penny MJ, Nankivell BJ, Disney AP, Byth K, Chapman JR: Renal graft thrombosis. *Transplantation* 1994; 58: 565-9.
 60. Van Lieburg A, de Jong M, Hoitsma F, Buskens F, Schröder C, Monnens L. Renal transplant thrombosis in children. *J Ped Surgery* 1995; 30: 615-9.
 61. Orta N, Chantler C, Bewick M, Haycock G. Comparison of high-dose intravenous methyl prednisolone with low-dose oral prednisolone in acute renal allograft rejection in children. *BMJ* 1982; 285: 258-260.
 62. Morris PJ. Transplantation: a medical miracle of the 20th century. *NEJM* 2004; 351: 2678-80.
 63. Hariharan S, Yang H. Improving the future of long term transplant care. *Am J Kid Dis* 2006; 47:2; Supp 2: 1-24.